



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**Estudio del tratamiento de la Retinopatía del
Prematuro mediante bevacizumab intravítreo
en monoterapia.
Resultados iniciales**

TESIS DOCTORAL

Paula Cristina Larrañaga Fragoso

Director: Dr. D. Jesús Peralta Calvo

Madrid Septiembre de 2015



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

D. Jesús Peralta Calvo, Profesor Asociado de Oftalmología del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid,

CERTIFICA que ha dirigido el trabajo titulado: “**Estudio del tratamiento de la Retinopatía del Prematuro mediante bevacizumab intravítreo en monoterapia. Resultados iniciales**”, realizado por **Paula Cristina Larrañaga Fragoso**. Una vez revisado, considera que reúne los requisitos necesarios para su defensa y aprobación como Tesis Doctoral, si así lo estima el Tribunal correspondiente.

Y para que conste donde proceda, firma la presente en Madrid a 5 de octubre de 2015.

El director de la Tesis Doctoral

Fdo: Dr. Jesús Peralta Calvo

Agradecimientos

Al Doctor Peralta, director de esta tesis, por la confianza depositada en mí y su ayuda inestimable para la realización de este trabajo. Gracias por el apoyo y por no dejarnos perder nunca las ganas de aprender.

Al Doctor Abelairas, por sus enseñanzas y su ilusión constante para iniciar nuevos proyectos, y a la Doctora Pastora, que con sus ideas y dedicación ha hecho más fácil este camino .

A todo el servicio de oftalmología infantil, médicos, enfermería, auxiliares y secretarias con especial mención a Dori y a Rafa. Muchas gracias por la paciencia y los ratos extra para ayudarme con las historias y los pacientes.

Al servicio de Neonatología del Hospital de La Paz, por su excelente trabajo durante años y por su colaboración con el estudio.

Al Servicio de Bioestadística del Hospital La Paz, en especial a la Doctora Madero, por sus consejos y disponibilidad completa para realizar este trabajo.

A mi aita, mi ama y mi hermano Agus, gracias por estar ahí y ser el punto de referencia constante en mi vida. Sin vosotros, esto no podría haber sido posible.

A Luciano, mi colega y compañero de aventuras. Gracias por tu paciencia, amor, y por llenarme cada día con la ilusión de nuestros proyectos.

A mi madre Conchitina, tú sabes por qué...

ÍNDICE

1 - INTRODUCCIÓN	9
1.1 APROXIMACIÓN A LA RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD	10
1.1.1 <i>Definición Retinopatía de la Prematuridad (ROP)</i>	10
1.1.2 <i>Recuerdo histórico:</i>	10
1.1.3 <i>Epidemiología:</i>	13
1.1.4 <i>Fisiopatología:</i>	14
1.1.4.1 Vascularización normal de la retina	14
1.1.4.2 Fisiopatología de la ROP	15
1.1.4.3 Factores implicados en la génesis de la ROP	17
1.1.4.3.1 Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)	17
1.1.4.3.2 Factor de crecimiento insulinoide-1 (IGF I)	18
1.1.4.3.3 Otros factores en estudio:	18
1.2 CLASIFICACIÓN DE LA ROP:	20
1.3 FACTORES DE RIESGO Y SU PREVENCIÓN	26
1.3.1 <i>Bajo peso/ Inmadurez:</i>	26
1.3.2 <i>Oxigenoterapia:</i>	26
1.3.3 <i>Iluminación retiniana</i>	29
1.3.4 <i>Factores Tisulares</i>	30
1.4 SCREENING	34
1.4.1 <i>Algoritmos de despistaje de ROP</i>	36
1.4.2 <i>Estudio de la ROP por imágenes</i>	37
1.5 TRATAMIENTO DE LA ROP HASTA ESTADIO 3 +	39
1.5.1 <i>Introducción</i>	39
1.5.2 <i>Crioterapia</i>	39
1.5.2.1 <i>Recuerdo histórico</i>	39
1.5.2.2 <i>Estudio multicéntrico para la crioterapia en ROP (CRYO-ROP)</i>	40
1.5.2.3 <i>Metodología de la crioterapia y complicaciones</i>	41
1.5.3 <i>Fotocoagulación con laser</i>	41
1.5.3.1 <i>Recuerdo histórico</i>	41
1.5.3.2 <i>Early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP)</i>	42
1.5.3.3 <i>Metodología de la fotocoagulación y complicaciones</i>	43

1.5.4	<i>Fármacos antiangiogénicos</i>	44
1.5.4.1	Recuerdo histórico	44
1.5.4.2	<i>Bevacizumab eliminates the angiogenic threat of retinopathy of prematurity study (BEAT- ROP)</i>	46
1.5.4.3	Metodología y complicaciones	48
1.5.5	<i>Indicaciones actuales de tratamiento</i>	49
1.5.6	<i>Actitud ante una evolución desfavorable:</i>	50
1.6	TRATAMIENTO DE LA ROP EN ESTADIOS 4 Y 5.	52
1.6.1	<i>Fisiopatología del desprendimiento de retina</i>	52
1.6.2	<i>Consideraciones preoperatorias:</i>	53
1.6.3	<i>Procedimientos quirúrgicos:</i>	53
1.6.3.1	Cerclaje escleral (grados 4)	53
1.6.3.2	Vitrectomía	54
2	- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	57
2.1	HIPÓTESIS PRINCIPAL	58
2.2	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	58
3	- MATERIAL Y MÉTODOS	59
3.1	SELECCIÓN DE PACIENTES.....	60
3.2	DISEÑO DEL ESTUDIO	60
3.3	TÉCNICA EVALUACIÓN RETINOPATÍA PREMATURO.....	61
3.4	TÉCNICA DEL TRATAMIENTO	65
3.4.1	<i>Anestesia</i>	65
3.4.2	<i>Dilatación</i>	66
3.4.3	<i>Metodología</i>	66
3.5	DEFINICIÓN DE CONCEPTOS	69
3.5.1	<i>Variable Éxito:</i>	69
3.5.2	<i>Vascularización</i>	69
3.5.3	<i>Cambios anatómicos precoces:</i>	70
3.5.4	<i>Resultado estructural</i>	70
3.5.5	<i>Clasificación errores refractivos</i>	70
3.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	71

4 - RESULTADOS.....	72
4.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	73
4.1.1 <i>Tamaño muestral y procedencia</i>	73
4.1.2 <i>Sexo</i>	74
4.1.3 <i>Edad gestacional (EG) y peso al nacimiento (PN)</i>	75
4.2 CARACTERÍSTICAS DE LA RETINOPATÍA	76
4.2.1 <i>Indicación preumbral</i>	76
4.2.2 <i>Gravedad de la retinopatía</i>	77
4.2.3 <i>Tiempo seguimiento</i>	78
4.3 RESPUESTA AL TRATAMIENTO.....	79
4.3.1 <i>Variable éxito</i>	79
4.3.2 <i>Cambios anatómicos precoces</i>	79
4.3.3 <i>Evolución del PLUS</i>	80
4.3.4 <i>Fenómenos vasculares asociados a la regresión</i>	81
4.3.5 <i>Efectos secundarios</i>	83
4.4 RESULTADOS ESTRUCTURALES	84
4.5 VASCULARIZACIÓN	84
4.6 RESULTADOS FUNCIONALES.....	86
4.6.1 <i>Resultados refractivos</i>	86
4.6.2 <i>Estrabismo</i>	87
4.7 RELACIÓN VARIABLES.....	87
4.7.1 <i>Probabilidad de éxito</i>	87
4.7.2 <i>Vascularización completa</i>	87
4.7.3 <i>Factores asociados con la aparición de shunts y hemorragias</i>	89
4.7.4 <i>Patrones de regresión</i>	91
4.7.5 <i>Resultado refractivos según características de la muestra</i>	91
5 - DISCUSIÓN.....	92
5.1 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA E INDICACIÓN DE TRATAMIENTO.	93
5.2 RESULTADOS ANATÓMICOS.....	94
5.3 RECURRENCIA	97
5.4 RESULTADOS FUNCIONALES.....	99
5.5 VASCULARIZACIÓN	102

5.6	PAPEL DE LA ANGIOGRAFÍA EN LA ROP	104
5.7	EFFECTOS SECUNDARIOS	105
5.8	PERFIL DE SEGURIDAD	107
6	- CONCLUSIONES	110
7	- BIBLIOGRAFÍA	112

1 - Introducción

1.1 Aproximación a la retinopatía de la prematuridad

1.1.1 Definición Retinopatía de la Prematuridad (ROP)

La retinopatía de la prematuridad (Retinopathy of prematurity: ROP) puede definirse como una vitreorretinopatía fibro-vasoproliferativa periférica que afecta a recién nacidos inmaduros, generalmente sometidos a oxigenoterapia, y de etiopatogenia actualmente desconocida. (1)

Se presenta en dos fases que se superponen en algún grado:

1. Una fase aguda (fase retiniana) en la cual se interrumpe la vasculogénesis normal y se observa respuesta retiniana a una lesión. Cursa con una primera etapa vasoconstrictora y vasoobliterativa y una segunda vasoproliferativa.
2. Una proliferación tardía o crónica de membranas hacia el vítreo (fase retino-vítrea), durante la cual se presentan desprendimientos por tracción de la retina, ectopia y cicatrización de la mácula, así como pérdida considerable de la agudeza visual.

1.1.2 Recuerdo histórico:

La ROP fue descrita inicialmente por Dr. Terry en 1942, que la consideró entonces como una forma de persistencia de vasculatura fetal que afectaba a niños pretérmino. El nombre que se le acuñó inicialmente fue el de “Fibroplasia retrolental”. (2-4) En sus estudios, explicaba que la membrana retrolental que se formaba provenía de la túnica vascularis lenticular. Reese y Payne, por su parte, también pensaban que esta retinopatía era una forma especial de persistencia de vasculatura fetal, sin embargo el origen de la misma era la falta de regresión del vítreo primario embrionario. (5) Por otra parte, Krause en

1946, atribuyó la aparición de esta retinopatía a una alteración generalizada del desarrollo del neuroectodermo durante la fase fetal. (6) La razón de estas diferencias de opiniones era que todos describían la enfermedad en sus estadio finales. Owens y Owens estudiaron a todos los pretérmino del hospital “John Hopkins Hospital” para intentar estudiar la enfermedad en estadios más iniciales. A diferencia de los autores anteriores, según su estudio, la enfermedad no estaba presente al nacimiento y el sistema hialoideo era normal. (7) Estos mismos autores realizaron la primera clasificación de la enfermedad y la catalogaron como una retinopatía con proliferación neovascular, que era la causante del desprendimiento de la retina y de las membranas retrolentales típicas. (8)

Entre los primeros estudios sobre la etiología de la ROP, destacan los trabajos de Kinsey, que relacionó la aparición de la retinopatía con el oxígeno. (9,10) La causa de la primera oleada de aparición de ROP, se produjo por el uso de incubadoras cerradas con suplementos de oxígeno, que si bien mejoraban la supervivencia de los pretérmino, por otra parte favorecieron la aparición de muchos casos de ceguera. (11) Como consecuencia, se instauró la primera medida terapéutica contra esta enfermedad: la restricción de la oxigenoterapia en el cuidado neonatal. Esta medida disminuyó claramente la incidencia de ROP pero se registró un aumento de la mortalidad, con 16 casos de muerte neonatal por cada caso de ceguera evitada. Además no llegaron a desaparecer las etapas terminales graves de la retinopatía. (12) Con el perfeccionamiento y el desarrollo de las técnicas de cuidados intensivos neonatales, la supervivencia de prematuros cada vez más inmaduros fue aumentando, desde un 8 % en la década de los 50 hasta un 74% en los últimos años. (13)

En los años 80, gracias la clasificación internacional de la ROP se estandarizó la estadificación de esta patología para su manejo y tratamiento, permitiendo así el uso de un lenguaje común, que facilitó la aparición de estudios multicéntricos y programas de screening unificados. (14,15) Esta clasificación se actualizó en 2005 para completar nuevos

aspectos de la patología, no descritos hasta el momento. (16)

Entre estos estudios pioneros, destaca el Estudio Multicéntrico para la Crioterapia en la ROP (CRYO-ROP), cuyos resultados definieron una nueva etapa en la prevención del desprendimiento retiniano. El uso de la crioterapia transescleral en lo que llamaban la enfermedad umbral, disminuyó la tasa de desprendimiento de retina con respecto a la observación, con lo que se convirtió en el tratamiento de referencia por muchos años. (17) Más adelante, en la década de 1990, se produjo una transición de la crioterapia hacia el láser convencional con el fin disminuir los efectos secundarios asociados a la crioterapia.

A partir de 2003, tras el estudio ETROP (Early treatment for retinopathy of prematurity), se evidenció que un tratamiento más precoz de la enfermedad, el estadio preumbral, mejoraba los resultados. (18)

El tratamiento con láser diodo ha sido la referencia en el tratamiento de ROP en la última década. Sin embargo a partir del año 2007, distintos autores han publicado series de casos sobre el uso de anticuerpo monoclonal (Bevacizumab) como tratamiento único o coadyuvante al laser para la ROP. (19-21)

En 2011, Mintz Hittner y cols publicaron un estudio prospectivo sobre el uso de Bevacizumab para el tratamiento de la ROP en el estadio 3+ llamado BEAT - ROP (Bevacizumab Eliminates the Angiogenic Threat of Retinopathy of Prematurity). (22) Encontraron una respuesta favorable respecto al láser aunque el estudio carecía de estudio de seguridad y de resultados a largo plazo. Desde el BEAT-ROP, otros autores han publicado series de casos al respecto y están pendientes los resultados a medio largo plazo del estudio BEAT- ROP, para comprobar si el Bevacizumab podrá sustituir al láser como tratamiento de referencia en la ROP.

1.1.3 Epidemiología:

La ROP es una de las principales causas de ceguera evitable en todo el mundo. (23) Se estima que en países industrializados, un 72% de los recién nacidos con peso inferior a 1000g, desarrollará algún grado de ROP, de los cuales un 8-10% desembocará en ceguera. (24)

La primera “epidemia” de ROP data de la década de 1940-1950, en la que se produjo un aumento de la supervivencia de los recién nacidos de menos de 1500 g o menos de 32 semanas, a costa de la administración deliberada de oxígeno en países desarrollados. (11) A partir de 1970, con la mejora en los cuidados neonatales y el conocimiento de ciertos factores de riesgo, la enfermedad se convirtió en una patología de niños prematuros extremos, con menos de 28 semanas de gestación. Esta nueva etapa recibió el nombre de “Segunda epidemia de ROP”.

En la década de los 90, se detectó una epidemia emergente de ceguera a causa de ROP, en países de ingresos medio y bajos, a raíz de un estudio en una escuela de ciegos en Chile. (25) Estudios recientes también sugieren que la ROP es una causa en aumento de ceguera evitable en países como China, Sudeste asiático, Latinoamérica y algunas zonas de Europa del Este. (26,27) Este fenómeno recibió el nombre de “Tercera epidemia”. De hecho se estima que 2/3 de los 50.000 casos de ROP que se producen en el mundo, suceden en Latinoamérica (28). Las razones de esta nueva oleada son varias: la alta tasa de natalidad y de nacimientos prematuros de estos países, las deficiencias en los servicios de neonatología comparados con otros países, la falta de concienciación y de personal entrenado, así como la ausencia de programas de screening que sólo existen en determinadas ciudades. (24)

Característicamente, existen diferencias en los casos de retinopatía entre los países con ingresos medios más altos y aquellos con ingresos medios y bajos. En los primeros, la

retinopatía sucede en pacientes con peso entre 737-763 g y con edades gestacionales entre 25,3 y 25,6 semanas. En el segundo caso, los niños son más grandes, entre 906 y 1523 g, y con mayor edad gestacional, entre 26,3 y 33,5 semanas. (24)

1.1.4 Fisiopatología:

1.1.4.1 Vascularización normal de la retina

La vascularización de la retina comienza en la semana 14 de gestación, de forma centrífuga desde la papila del nervio óptico hacia la periferia. La vascularización alcanza la ora nasal hacia la semana 36, mientras que la retina temporal termina de vascularizarse hacia la semana 39-41 de edad gestacional. (29)

Se cree que la vascularización de la retina sucede en dos fases bien diferenciadas: una primera, llamada fase de vasculogénesis y una segunda fase, la angiogénesis. La vasculogénesis comienza en torno a la semana 14 de gestación hasta la semana 21. Se caracteriza por el crecimiento de las células precursoras vasculares, de origen mesenquimal, desde la papila del nervio óptico hacia la periferia, formando los cordones vasculares endoteliales en el polo posterior. Esta fase es independiente de la acción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). La segunda fase, angiogénesis, se caracteriza por el aumento de densidad de la red capilar del polo posterior, y de la formación plexos vasculares de la retina que se extienden hacia la periferia. (30,31) Esta fase parece ser regulada por al menos dos factores, el VEGF y el factor de crecimiento insulinoide (IGF I). El VEGF es secretado por los astrocitos de la retina avascular y se produce en respuesta a la hipoxia fisiológica de la vida intrauterina. El IGF I es principalmente de aporte exógeno, desde la placenta y el líquido amniótico. Es un factor

independiente del oxígeno y es permisivo de la acción del VEGF. Si los niveles de IGF I están disminuidos, no se lleva a cabo la vascularización normal de la retina a pesar de niveles normales de VEGF. (32)

1.1.4.2 Fisiopatología de la ROP

El proceso fundamental que se produce en la ROP es la detención del desarrollo normal de vascularización de la retina en el pretérmino, que produciría una serie de mecanismos compensadores, que finalmente desembocarían en el desarrollo de una vascularización aberrante de la retina. (33)

En la actualidad se cree que este proceso se produce de forma bifásica. (32) (Figura 1). Tras el nacimiento se produce una primera fase en la que cesa del desarrollo vascular de la retina. Los niveles de IGF I, implicados en el desarrollo normal de la retina, disminuyen por falta de aporte materno y los niveles de VEGF estarían inhibidos por la hipoxia del medio comparado con el ambiente intrauterino, y por el uso de incubadoras con oxígeno.

Con la maduración del niño, la retina se convierte en metabólicamente activa y experimenta una intensa hipoxia debido a la inmadurez de los vasos retinianos. En respuesta a la isquemia, se produce la liberación de factores vasoproliferativos, tanto de VEGF como de IGF I. (34,35) El primero produciría la neovascularización de la retina mientras que el segundo, actúa como factor permisivo ampliando la acción del VEGF. Todo ello desembocando en la aparición de la retinopatía. Si los niveles de VEGF disminuyen en ese momento, se producirá el desarrollo normal de la retina, con un flujo sanguíneo normal y una supresión de la expresión VEGF por el oxígeno circulante. Por otro lado si la hipoxia persiste, los niveles de VEGF permanecerán elevados desarrollando neovascularización y fibrosis y en último término, desprendimiento de retina.

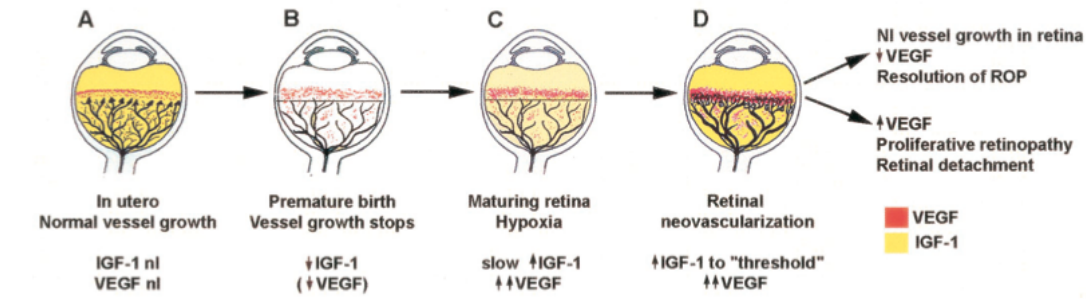


Figura 1 Papel etiopatogénico del VEGF (Tomado de Hellstrom et al.) (36). **A:** In útero, VEGF se encuentra en la zona de avance de los vasos. Los niveles de IGFI son suficientes para permitir el desarrollo vascular. **B:** Tras el nacimiento prematuro, IGFI no se mantiene al nivel intrauterino y cesa el crecimiento vascular pese a la presencia de VEGF en la zona de avance. **C:** A medida que el prematuro crece, la retina no vascularizada se convierte sufre hipoxia. CEGF empieza a aumentar en la retina y el vítreo. Los niveles de IGFI, aumentan lentamente con la maduración. **(D)** Cuando los niveles de IGFI alcanzan un pico en torno a las 34 semanas con niveles altos de VEGF en el vítreo. Se produce la proliferación endotelial mediada por VEGF. Si los niveles de VEGF caen, se produce el desarrollo vascular normal, que permite la llegada de oxígeno y suprime la superproducción de VEGF. Si hay hipoxia y persisten los niveles de VEGF, la neovascularización progresa produciendo fibrosis y desprendimiento de retina traccional.

El descubrimiento del papel del VEGF y del IGF I ha supuesto un paso más en el estudio de la patogénesis de ROP. Los estudios sugieren distintas maneras de actuación en la prevención del ROP, y también subrayan la importancia del momento de actuación. El aporte de IGF I en el momento postnatal (ROP fase I) podría promover un desarrollo vascular normal; sin embargo, el aporte de IGF I en fase de neovascularización, podría amplificar la acción del VEGF y empeorar la misma. (32)

1.1.4.3 Factores implicados en la génesis de la ROP

1.1.4.3.1 Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)

Como explicamos en la sección anterior, la molécula de VEGF es uno de los factores más importantes conocidos hasta el momento en la aparición de ROP.

EL VEGF es una proteína de señalización que estimula la vasculogénesis y la angiogénesis. (37,38)

La acción primordial del VEGF es a nivel de las células endoteliales aunque también ejerce su efecto sobre otro tipo de células como monocitos/macrófagos, neuronas, células epiteliales renales y células tumorales. (39)

El VEGF pertenece a la familia de los factores de crecimiento con cistina y está formado por 5 factores distintos, siendo el VEGF-A el que se descubrió inicialmente y que por consenso se denomina VEGF. (39,40)

Todos los miembros de la familia estimulan receptores tirosina quinasa (Vascular endotelial growth factor receptor, VEGFR) en la superficie celular que se dimerizan y activan a través de la transfosforilación. Se postula que el VEGFR 2 podría estar implicado en la angiogénesis patológica, mientras que el VEGFR1, tendría una acción moduladora de VEGFR2. (41)

Existen varias isoformas del VEGF: VEGF_{165/164}, VEGF_{121/120} y VEGF_{189/188} (42)
Estudios en modelos experimentales sugieren que el VEGF₁₆₄, con su acción sobre el VEGFR2 podría estar implicado en la neovascularización fisiológica de la retina. (43,44)

Se ha demostrado sobrerregulación del VEGFR 2 en casos de retinopatía diabética, y se ha visto como el uso de anticuerpos contra VEGFR 2 disminuía la neovascularización vítrea y retiniana en modelos de retinopatía inducida por oxígeno en animales. (45,46)
Este bloqueo del VEGFR 2 a ciertas dosis puede inhibir la neovascularización

extrarretiniana sin inhibir el desarrollo vascular fisiológico, mientras que su sobreactivación, en células endoteliales en división puede producir un crecimiento retiniano fuera del plano normal. (43,47,48)

Por otra parte se ha demostrado que los anticuerpos anti VEGF₁₆₄ reducen la tortuosidad en modelos animales. (49)

1.1.4.3.2 Factor de crecimiento insulinoide-1 (IGF I)

El IGF I es un polipéptido importante en el desarrollo fetal, sobre todo en el tercer trimestre de embarazo. El IGF I tiene un papel significativo en el desarrollo tanto de la vascularización retiniana fisiológica como de la vasoproliferación de la ROP. (50) Ejerce una acción permisiva tanto sobre la acción de la hormona del crecimiento (GH) como del VEGF. Se ha visto que los pacientes con alteraciones genéticas del eje GH/IGF I, sufren una vascularización retiniana deficiente. Estudios en modelos animales han demostrado que en casos de inactivación del gen del IGF I, no se produce un crecimiento retiniano normal pese a tener niveles adecuados de la molécula de VEGF. (51)

Durante la gestación, los niveles de IGF I proceden de la madre y están presentes en la placenta y el líquido amniótico. Los niveles se incrementan lentamente durante la gestación, sin embargo en los nacimientos prematuros, se produce una caída brusca de los mismos por falta de aporte materno. Con el desarrollo de la maduración, los niveles de IGF I aumentan lentamente hasta que alcanzan un pico hacia la semana 34, ejerciendo su acción permisiva sobre el VEGF dando como resultados la neovascularización aberrante. (36) Estudios en ratones han demostrado como la suplementación con IGFI en ratones con retraso del crecimiento, mejoraba la retinopatía inducida por oxígeno. (52)

1.1.4.3.3 Otros factores en estudio:

Eritropoyetina (EPO): Hormona producida por el riñón en respuesta a la hipoxia que promueve la formación de eritrocitos en la médula ósea. Al igual que el VEGF, se ha visto

que los niveles de EPO están inhibidos en la fase I de hipoxia, con pérdida de capilares, mientras que sus niveles aumentan en la fase de neovascularización. Estudios en animales observaron que la corrección de posibles anemias y la suplementación de EPO en fase I podrían reducir la pérdida de capilares de fase I disminuyendo la progresión a la fase de neovascularización. (53)

Ácido retinoico: Estudios en ratones han observado como la administración de ácido retinoico en la fase I de la retinopatía, induce la expresión de mRNA del VEGF, estabilizando así los niveles de VEGF en fase I para prevenir la vasoobliteración, y atenuando de esta manera la excesiva formación de VEGF en fase II. (54)

1.2 Clasificación de la ROP:

En 1984 surge la Clasificación Internacional (International Classification for Retinopathy of prematurity: ICROP) en un intento por unificar criterios gracias al mejor conocimiento de la enfermedad. En 1987 se publicó una segunda parte de esta clasificación internacional aplicada al desprendimiento de retina. Recientemente, en 2005, se ha publicado una nueva actualización de a misma. La clasificación internacional es la más utilizada en la actualidad y ha permitido la aparición de protocolos de cribaje estandarizados y estudios multicéntricos. (14,16,55)

Según la ICROP la retinopatía se clasifica en 5 grados. En el mismo ojo pueden persistir varios grados y se nombra por el más grave. Se valoran 3 factores:

1. La localización de la retina donde se desarrolla la retinopatía.
2. La extensión.
3. El momento evolutivo de la enfermedad según una serie de grados.

1. La **localización**: Se establece según 3 zonas concéntricas retinianas y centradas en la papila: (Figura 2)

A) La **zona I** es la más interna, tiene un radio de 2 distancias papila-centro de la mácula.

B) La **zona II** es concéntrica a la anterior y externa, abarcando hasta la ora serrata nasal.

C) La **zona III** comprende el creciente de retina temporal periférico a la zona II.

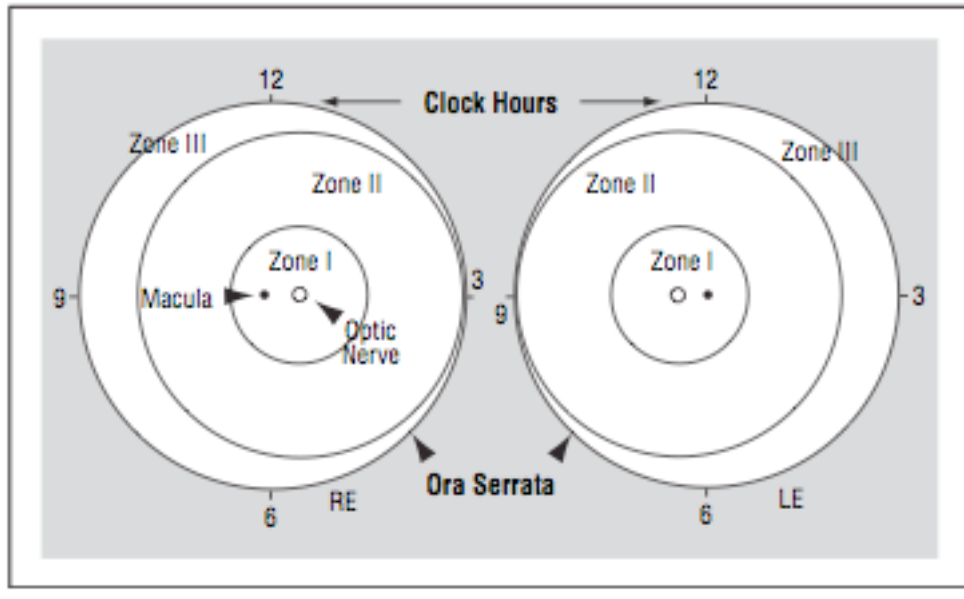


Figura 2: Representación de la retina del ojo derecho (RE) y del ojo izquierdo (LE) en sectores horarios y dividida por zonas (Tomada de the international clasification, revisited) (16)

La **extensión** de la enfermedad, contabilizada en sectores horarios de retina afecta o, lo que es lo mismo, en grados de circunferencia. Cada sector equivale a 30°.

2. La **gravedad**:

- a. **Grado 1:** Línea de demarcación. Corresponde al engrosamiento de la línea de vanguardia de la vascularización retiniana. La línea se compone de células fusiformes que han sufrido una hiperplasia.
- b. **Grado 2:** Cresta monticular. Engrosamiento de la línea de demarcación. Se correlaciona con un incremento de la hiperplasia característica del estadio 1, con proliferación de las células endoteliales en la línea blanca y formación en algunas ocasiones de “shunts” arterio-venosos en esta zona. Los vasos posteriores a la cresta aparecen congestivos.
- c. **Grado 3** se produce una proliferación fibro-vascular extrarretiniana del borde más posterior de la cresta (línea blanca), aunque en ocasiones se encuentra en su proximidad.
- d. **Grado 4.** Desprendimiento de retina subtotal: el mecanismo fundamental es

traccional, pero puede ser exudativo o mixto.

4A. Sin afectación foveal.

4B. Con afectación foveal.

e.Grado 5. Desprendimiento de retina total con formación de embudo: se puede subclasificar según la apertura anterior y posterior.

Existe un grado aparte, denominado “**enfermedad plus (+)**”, que puede combinarse con cualquiera de los otros. Consiste en una dilatación y tortuosidad de la vasculatura en el polo posterior. Denota la existencia de un “shunt” arteriovenoso importante, y viene a indicar la presencia de una enfermedad activa y, por tanto, potencialmente peligrosa.

La actualización de la ICROP del 2005 incluyó dos nuevas entidades antes no descritas: (16)

-La retinopatía agresiva posterior (AP-ROP): es una entidad infrecuente y rápidamente progresiva, que sin tratamiento avanza directamente a estadio 5. Afecta a la zona I aunque también puede aparecer en zona II. De forma característica produce una intensa tortuosidad y dilatación vascular en 4 cuadrantes desproporcionada para la retinopatía periférica. Estos cambios vasculares suceden entre vasos intrarretinianos y no solo en la unión retina vascular-avascular, donde también puede haber hemorragias. Se extiende de forma circunferencial y no suele seguir el estadiaje típico, sino que existe una proliferación extrarretiniana sin cresta monticular.

- Enfermedad Pre plus: Presencia de dilatación y tortuosidad vascular en los vasos del polo posterior sin llegar a diagnóstico de enfermedad plus. Es un indicador de actividad, con el tiempo puede evolucionar a enfermedad plus.

Regresión de la ROP.

En la mayoría de los casos de ROP los cambios agudos se resuelven sin repercusión en la agudeza visual final del niño. Uno de los primeros signos que indican estabilidad del cuadro es la ausencia de progresión a un grado mayor. (56)

Sin embargo, en los casos más graves se produce una regresión de la retinopatía con la aparición de cicatrización residual en la interfaz vitreorretiniana. (57)

La severidad de la regresión de la ROP se ha relacionado con la menor edad gestacional y el menor peso al nacimiento. La localización de la retinopatía es un factor directamente relacionado en la regresión, siendo el pronóstico visual peor cuando más posterior. (58) Estas secuelas involutivas incluyen un amplio espectro de cambios retinianos periféricos y posteriores y de cambios vasculares que se enumeran en la tabla 1. (16)

Tabla 1: Cambios en el fondo de ojo después de la regresión de ROP

Cambios periféricos

A. Vasculares

Vascularización incompleta
Ramificación vascular patológica
Vasos telangiectásicos

B. Retinianos

Cambios pigmentarios
Cambios de la interfaz vítreo-retiniana
Adelgazamiento retiniano
Pliegues periféricos
Degeneración en forma de enrejado
Desprendimiento regmatógeno

Cambios posteriores

A. Vasculares

Tortuosidad
Enderezamiento de los vasos en la arcada temporal
Disminución del ángulo de inserción de las arcadas temporales

B. Retinianos

Cambios pigmentarios
Distorsión y ectopia macular
Pliegues maculares
Cambios en la interfaz vítreo-retiniana
Arrastre de la retina sobre la papila
Desprendimiento regmatógeno

Dentro de las complicaciones de la regresión de la retinopatía, las más graves son el desprendimiento de retina y el glaucoma de ángulo cerrado. (57,59)

El desprendimiento de retina en la regresión de ROP es clásicamente traccional, aunque también puede presentarse de forma regmatógena. El pronóstico visual es peor cuando se produce en niños, que cuando sucede en pacientes con ROP ya adultos.

La miopía y el estrabismo también aparecen con mayor frecuencia en estos pacientes y son más graves cuanto menor peso al nacimiento y cuanto más grave sea la presentación de la ROP.

La literatura sugiere que en torno al 16% de los niños nacidos pretérmino serán miopes a las 12 meses y 38% a los 24 meses. Aunque en un principio se pensó que no había diferencia entre los niños tratados o no, se ha visto que en los casos en los que se produce ablación de la retina existe mayor riesgo de miopía. (60,61) El mecanismo causal de esta miopía es desconocido, podría deberse a un alargamiento del globo ocular, a una alteración del cristalino, de la curvatura de la córnea o bien a una combinación de estos factores. (62)

Según una serie prospectiva de Page y cols, el 100% de los recién nacidos que sufría hemorragia intraventricular grado III/IV presentaron endotropía. (63)

Estudios recientes con tomografía de coherencia óptica muestra alteraciones en las capas de la retina en los pacientes que han sufrido retinopatía. Existe una mayor prevalencia de "fóvea plana" por persistencia de las capas internas de la retina a nivel foveal, aunque sin relevancia clínica. (64)

1.3 Factores de riesgo y su prevención

Existen numerosos factores de riesgo que se han relacionado con la retinopatía del prematuro, sin embargo, no se ha definido claramente el papel de ninguno de ellos a excepción del oxígeno, que ha logrado reproducir una retinopatía similar en estudios en animales. (65,66)

Los principales factores etiológicos que han sido implicados en la etiología de la ROP son:

- 1- Bajo peso/ Inmadurez
- 2- Oxígeno
- 3- Iluminación retiniana.
- 4- Factores tisulares

1.3.1 Bajo peso/ Inmadurez:

Actualmente la inmadurez, el bajo peso al nacimiento y la menor edad gestacional se consideran los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de ROP. (67) El bajo peso al nacimiento, es considerado según algunos estudios como el único factor independiente que influye en la aparición de ROP. (68,69) Sin embargo, este factor no es una condición suficiente para el desarrollo de la ROP, ya que entonces todos los prematuros con bajo peso al nacer desarrollarían ROP. (70)

1.3.2 Oxigenoterapia:

Los estudios sobre lactantes en la década de los 50 demostraron que el oxígeno a dosis altas y de forma prolongada, era uno de los factores implicados en la obliteración

vascular retiniana. Esta obliteración era en parte responsable de la isquemia subsecuente, al trasladar al niño a ambientes con presiones parciales de oxígeno más bajas. (71,72)

No se ha podido demostrar una correlación directa entre presión arterial de oxígeno (PaO_2) e incidencia de ROP. (73-76) La pulsioximetría aplicada a la ROP reflejó que la reducción de la PaO_2 tenía un valor profiláctico sólo en los niños de mayor peso. (77) Además se ha descrito ROP en pacientes no sometidos a oxigenoterapia, y en pacientes con cardiopatía cianósica. (78-80) Todo ello dio lugar a que se cuestionara el dogma del oxígeno. (81)

Hoy en día las teorías proponen que no es el oxígeno como tal, el que produciría el daño tisular, sino la isquemia retiniana periférica. La isquemia desencadenaría la liberación de factores angiogénicos por parte de la retina que inducirían una respuesta vasoproliferativa. (82)

De acuerdo a esta teoría, se propuso la suplementación con oxígeno para disminuir la liberación de factores angiogénicos y la neovascularización. El estudio "Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity " (STOP-ROP) fue diseñado para dar respuesta a esta hipótesis. (83) Este ensayo clínico estudió el uso de dosis suplementarias de O_2 (alcanzando concentraciones de 96-99% SpO_2) comparado la SpO_2 de 89-94%, para evitar la progresión de casos de retinopatía preumbral hacia umbral en al menos uno de los ojos. En este estudio se observó que la tasa de progresión desde estadio preumbral hacia el umbral fue de 48% en el grupo control y de 41% con suplementación de oxígeno. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa a diferencia de otros estudios. (84) Observaron que los pacientes con suplementación de oxígeno presentaron con más frecuencia problemas pulmonares, y su ingreso fue más largo. Sin embargo, los problemas pulmonares solo se presentaban en prematuros con enfermedad pulmonar crónica grave por lo que se podría considerar de forma

individualizada el suplemento de oxígeno

En 2010 el “Surfactant, Positive Airway Pressure, Pulse Oximetry Randomized Trial” (SUPPORT) compararon dos rangos de saturación de oxígeno 85-89% Vs 91-95% en recién nacidos entre 24 y 28 semanas. La variable primaria estudiada fue la aparición de retinopatía severa, la muerte previa al alta o ambas. Los resultados de este estudio mostraron que la tasa de retinopatía severa no varió entre ambos grupos. La tasa de muerte fue mayor en el grupo asignado al rango de saturación de oxígeno menor, aunque en los supervivientes la tasa de retinopatía severa fue menor. Los datos sugieren que se produjo un caso de muerte por cada 2 casos de retinopatía severa evitados por lo que recomiendan ser cautos a la hora de establecer los rangos de oxigenoterapia. (85)

Durante los últimos años han aparecidos nuevos estudios multicéntricos que buscan determinar el rango de oxígeno idóneo para reducir el riesgo de ROP sin producir un aumento de la mortalidad. El Grupo de estudio NEOPRom agrupa los resultados de los 5 estudios importantes realizando un metanálisis de los resultados. Los estudios que incluye son SUPPORT, los tres estudios BOOST II (Benefits of Oxygen Saturation Targeting) de Reino Unido, Australia y Nueva Zelanda respectivamente; y el COT(Canadian Oxygen Trial). (86,87)

La metodología de los estudios presentaba ciertas variaciones y además el software de pulsioximetría varío a mitad de los estudios BOOST pero sus conclusiones pueden resumirse en:

-Tanto el SUPPORT como los tres BOOST encontraron tasas de mortalidad mayores en el grupo de baja saturación de oxígeno. Los estudios BOOST de Reino unido y Australia tuvieron finalizar el reclutamiento antes, por encontrar un mayor riesgo de mortalidad en el grupo de baja saturación de oxígeno durante los análisis intermedios.

- EL COT encontró un tasa de muerte o discapacidad de 6% en el grupo de baja saturación.

-El metanálisis concluye que existe un 40% mayor de probabilidad de mortalidad en el grupo de baja saturación.

- Tanto el SUPPORT como los BOOST encontraron menor tasa de retinopatía en el grupo de baja saturación aunque esto no fue confirmado por el COT.

En conclusión, los niveles de oxígeno idóneos para reducir la aparición de ROP, la morbilidad pulmonar e incrementar la supervivencia y el desarrollo cognitivo no están claros. (88)

A la espera de más información, el objetivo actual en el régimen de oxígeno es reducir el uso y la administración innecesarios de O_2 , minimizar los cambios bruscos en la concentración de oxígeno inspirado, evitar grandes oscilaciones en la $SatO_2$ y evitar períodos de $SatO_2$ superiores al 93 y al 95 %.

En la unidad neonatal del Hospital Universitario La Paz, los valores recomendados y aceptables en la $SatO_2$ serían del 85 % al 95 % para los mayores de 32 semanas de gestación y del 85 % al 93 % para los menores de 32 semanas de gestación. (89) .

1.3.3 Iluminación retiniana

El efecto de la luz sobre la retina se sabe que produce reacciones de oxidación generando radicales libres, así como cambios en el metabolismo y la irrigación vascular de la retina. (90) Desde las primeras descripciones de la enfermedad, se pensó que la intensidad lumínica podría favorecer o aumentar la severidad de la ROP. (91) Sin embargo varios estudios multicéntricos rechazaron esta hipótesis. No encontraron mayor incidencia de ROP, ni mayor incidencia de enfermedad severa en los niños expuestos a mayor cantidad de luz comparado con los grupos controles. (92,93) Un reciente metanálisis de

Cochrane concluye que la luz no es factor causal de la enfermedad y que la reducción de la luz en prematuros no reduce la incidencia de la enfermedad. (94)

1.3.4 Factores Tisulares

a) Vitamina E:

La vitamina E es una sustancia liposoluble que se incorpora en las membranas celulares. Se cree que la vitamina E podría tener un efecto beneficioso por sus características antioxidantes, minimizando el daño endotelial por bloqueo de la peroxidación. (95)

Desde que en 1949 Owens y Owens describieron que el acetato de tocoferol oral era útil como profilaxis en la prevención de la retinopatía del prematuro, otros grupos de estudio han encontrado resultados contradictorios. (96) Aunque parece que hay beneficio en niños de más de 27 semanas, la vitamina E no suprime el desarrollo de ROP severo en niños menores de mayor riesgo (menos de 27 semanas). Este hecho podría deberse a la incapacidad de los niños más inmaduros de secuestrar la vitamina E. (97,98)

Brion et al. realizaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar los efectos de la vitamina E suplementaria sobre la mortalidad y morbilidad de los prematuros, incluido el efecto sobre la ROP. Se incluyeron 26 estudios randomizados en los cuales los prematuros con un peso al nacimiento < 2.500 g fueron tratados con suplementos de vitamina E. El resultado fue que la suplementación con vitamina E suprimió el riesgo de ROP severo cuando los niveles se mantenían por encima de 3,5mg/dl, sin embargo aumentó el riesgo de sepsis. (99)

Además del riesgo de sepsis, la suplementación con vitamina E se ha puesto en

relación con mayor riesgo de enterocolitis necrotizante y de hemorragia periventricular. (100) Esto último se debería a su competición con la vitamina K, imprescindible para la síntesis de factores de coagulación (101). Sin embargo según otros estudios la suplementación con vitamina E no aumentaría el riesgo de hemorragia periventricular. (102)

Actualmente en España todos los neonatos en situación de riesgo de desarrollar ROP deben recibir un suplemento diario de 5 mg o 5U de vitamina E en forma de alfa tocoferol, que deberá prolongarse durante 6 meses. Los niveles séricos deben permanecer inferiores a 3,5 mg/dl. (99)

B) Surfactante pulmonar:

El surfactante pulmonar exógeno pretende mejorar las condiciones ventilatorias de los prematuros para impedir la atelectasia alveolar, y así mejorar la supervivencia. Algunos estudios encontraron un aumento en la incidencia de ROP en el grupo de pacientes tratado con surfactante sin embargo, no se produjo un aumento en la gravedad paralelo. (103–105)

Estudios recientes han comparado la incidencia de ROP en la era postsurfactante comparado con la era previa a su utilización, observando una disminución tanto de la incidencia global de ROP, como de los casos graves que requirieron tratamiento. (106,107)

c) Corticoides:

Los corticoides han demostrado reducir la "retinopatía inducida por oxígeno" en modelos animales. (108)

La administración antenatal de corticoides se acompaña de una disminución en la incidencia y severidad de la retinopatía. La finalidad del tratamiento es conseguir una mayor maduración del surfactante pulmonar para mejorar la ventilación del niño así como

un posible mecanismo de maduración retiniana. (109)

Por otra parte, el uso de los corticoides en la etapa postnatal es mucho más controvertido. Un metanálisis de Cochrane analizó el efecto de los corticoides en las primeras 96 h postparto en la prevención de enfermedad pulmonar crónica en el prematuro y consideraron la aparición de ROP como una variable secundaria. Los corticoides disminuyeron la incidencia de ROP y de enfermedad pulmonar crónica. Sin embargo, se asoció a una alta tasa de efectos secundarios a corto plazo como hemorragia gastrointestinal, perforación intestinal, hiperglucemia, hipertensión y retraso en el desarrollo, por lo que recomiendan necesaria la valoración del balance beneficio riesgo de esta actuación. (110)

D) Inositol

El inositol es un componente de los fosfolípidos de las membranas celulares y su administración a animales inmaduros aumenta los niveles de surfactante pulmonar, acelerando su maduración. (111) Los estudios han demostrado que la administración de inositol a los prematuros disminuye la incidencia y la severidad de la retinopatía. (112-114)

e) D- Penicilamina

La D- Penicilamina es un potente antioxidante utilizado en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia en prematuros. Se especula que la D- Penicilamina podría tener un efecto protector frente a la retinopatía del prematuro, sin embargo, los estudios no han sido capaces de demostrarlo por lo que a día de hoy la evidencia clínica no avala su uso como prevención de la ROP. (115)

e) Trasfusiones sanguíneas

Las transfusiones sanguíneas son un factor de riesgo conocido de la retinopatía del

premature. (116,117) La principal teoría que explicaría este fenómeno es que la hemoglobina adulta tiene menor afinidad con respecto a la hemoglobina fetal, por lo que al llegar a los tejidos, la sangre liberaría mas oxígeno con la correspondiente activación del daño tisular. (118) Sin embargo, los estudios no han sido capaces de demostrar esta hipótesis. La otra teoría que busca explicar el mayor riesgo de retinopatía, está relacionada con el metabolismo del hierro. Las transfusiones sanguíneas producen una sobrecarga de hierro en el prematuro. Se produce un aumento de hierro libre (no unido a transferrina) que actuaría como catalizador de reacciones productoras de radicales libres. Este incremento de hierro libre no se ha visto en niños a término que reciben transfusiones. (118)

1.4 Screening.

La patogenia de la retinopatía del prematuro no se conoce con exactitud y por lo tanto se desconoce cómo prevenir que los niños nacidos de forma prematura desarrollen retinopatía. Actualmente el tratamiento de elección es la fotocoagulación con laser diodo de la retina avascular. Si se realiza en el momento adecuado, consigue modificar la evolución natural de la enfermedad en un alto porcentaje de los casos. De ahí la necesidad de establecer protocolos de cribado en las unidades de neonatología para establecer qué prematuros tienen riesgo de desarrollar retinopatía. (119)

Los primeros en realizar los sistema de cribado fueron Owen y Owens. Observaron que fibroplasia retrolental no estaba presenta la nacimiento, sino que se presentaba un tiempo después, por lo que establecieron un protocolo en que analizaban todos los recién nacidos de menos de 2000 g y les realizaban exploraciones semanales. (7)

En la actualidad hay un mayor conocimiento sobre los factores de riesgo de ROP, por lo que se acota la exploración a aquellos pacientes que de verdad están en riesgo de sufrir una retinopatía grave. Una simple exploración de fondo de ojo produce un estrés importante en los pacientes (apneas, bradicardias, etc.).

Los protocolos de cribado se deben ir revisando y adecuando a las características de la población de cada unidad de Neonatología. Algunos países tienen guías de actuación a nivel nacional. En España, cada Unidad de Neonatología tiene establecidos sus propios programas de cribado en función de las características de su población.

Tabla 2: Programa de cribado de la ROP. (119)

	<i>Población a estudiar</i>	<i>Primer control FO</i>
Estados Unidos	<ul style="list-style-type: none"> - RN PN < 1.500g o EG ≤ 30s - RN PN 1.500-2.000 o EG > 30s con curso clínico inestable 	31-34s postmenstrual
Reino Unido	<ul style="list-style-type: none"> - RN PN ≤ 1.500g o EG ≤ 31s 	EG < 27s – 30-31s postmenstrual EG 27-31s – 4-5s de vida
España	<ul style="list-style-type: none"> - RN PN 1.500g o EG ≤ 32s - RN con EG > 32 s y pn 1.500-2.000 con curso clínico inestable 	4-5s de vida
Hospital La Paz, Madrid	<ul style="list-style-type: none"> - RN PN 1.250g o EG ≤ 32s 	4s de vida

La inclusión de los factores de riesgo de ROP puede ser útil en la selección de los niños para la exploración oftalmológica y la identificación de los prematuros con riesgo de intervención.

Muchas investigaciones clínicas han demostrado que tanto los bajos niveles de IGF I como la ganancia lenta de peso tras el nacimiento, se correlacionan con alto riesgo de desarrollar ROP. (35,120) Los niveles séricos de IGF I se correlacionan con el crecimiento antenatal y postnatal; por lo que el crecimiento postnatal (medido como ganancia de peso) podría ser una medida indirecta sustitutiva al IGF I. Además se ha visto que otros factores de riesgo también se relacionan con bajos niveles de IGF I, por lo que sería una medida útil y vía final común de los distintos factores de riesgo. Además, el cálculo de la ganancia de peso es sencillo mientras que el cálculo de IGF I requiere pruebas de inmunoensayos muy costosas y específicas. (121–123)

1.4.1 Algoritmos de despistaje de ROP

Las guías de despistaje actuales son modelos simples que solo contemplan dos variables, el peso al nacimiento y la edad gestacional. A partir de los trabajos de Hellstrom, Smith y Löfqvist, aparecen nuevas fórmulas de cribaje en las que incorporan la ganancia de peso como medida principal de riesgo de ROP. (124)

WINROP: Basado en los trabajos de Wu, Löfqvist y Smith. WINROP es un algoritmo que relaciona las desviaciones entre la ganancia de peso estimada y la real y según las desviaciones acumuladas, emite una alarma de riesgo de retinopatía. Este algoritmo ha demostrado en varios estudios ser muy sensible en la detección de ROP en países con unidades de neonatología avanzadas (Suecia: S= 100%(125); Boston 100% (121) ; y 98,6% en Canadá y EEUU (123)). Sin embargo su sensibilidad cae en casos de países con servicios neonatales en desarrollo como Brasil (Sensibilidad 91%) (126) y México (sensibilidad del 55%). (127) Estos resultados, pobres en los casos de países en desarrollo, podrían estar relacionados con diferencias en la fisiopatología, en que la ROP afecta a niños de mayor edad gestacional, en los que la producción endógena de IGF I es mayor. Los autores sugieren que el algoritmo sería útil como coadyuvante, pero que no sustituye los protocolos de despistaje habituales.

ROPscore: Ecker y Filho desarrollan un modelo menos complejo llamado ROPscore. Calculan una puntuación que predice el acontecimiento de ROP en niños prematuros con muy bajo peso al nacimiento. En este caso el riesgo solo se calcula en una ocasión, a las 6 semanas del nacimiento y tiene en cuenta variables como PN (peso al nacimiento), EG (edad gestacional), la proporción de la ganancia de peso en la sexta semana de vida (el peso en la sexta semana menos el PN, dividido entre el PN), el uso de oxígeno durante la ventilación mecánica, y la necesidad de transfusiones sanguíneas desde el nacimiento hasta la sexta semana de vida. (128)

EL ROPScore ha demostrado una sensibilidad del 98% y especificidad del 56%. En este caso, los autores sugieren que no es un método de screening general sino que más bien sería útil para reducir la frecuencia de exámenes en niños con bajo riesgo de retinopatía.

PINT-ROP y CHOP-ROP: EL PINT-ROP formula un algoritmo en prematuros de alto riesgo en que utilizaba el peso al nacimiento, la edad gestacional y la ganancia de peso pero medida diariamente. Si los predictores de riesgo superaban un límite de corte, se indicaban las exploraciones. (129) Su población a estudio fueron niños prematuros graves que había requerido transfusiones. EL CHOP-ROP utiliza la misma ecuación, pero el estudio se hizo en una población más representativa. (130) El PINT-ROP demostró una sensibilidad del 100% reduciendo en un 30% las exploraciones innecesarias en esta cohorte de riesgo.

1.4.2 Estudio de la ROP por imágenes

El despistaje de la ROP mediante oftalmoscopia indirecta presenta algunas limitaciones: la escasez de oftalmólogos expertos en ROP, la imposibilidad de el estudio de un paciente de forma retrospectiva, y la falta de material objetivo, para consultar con personal más cualificado o para entrenar a nuevos oftalmólogos. (131)

Diversos estudios han demostrado que oftalmólogos principiantes o no experimentados en diagnóstico de ROP, son menos hábiles en el diagnóstico de ROP clínicamente significativo, mediante el análisis de imágenes digitales. (132,133) Con la incorporación de la Telemedicina, se pueden capturar imágenes y enviarlas para su posterior interpretación por un experto remoto, y de esta forma solventar muchas de las limitaciones en el diagnóstico de ROP realizadas con el “gold standard”. (134,135)

El uso de cámaras de campo amplio en telemedicina ha demostrado ser de alta

precisión y fiabilidad en el diagnóstico de ROP. (136–138)

1.5 Tratamiento de la ROP hasta estadio 3 +

1.5.1 Introducción

Pese a los numerosos estudios cuyo objetivo era la prevención de la retinopatía mediante la administración suplementaria de oxígeno, el control de la iluminación retiniana, etc.; ninguna de estas medidas ha demostrado beneficios a la hora de cambiar la historia natural de la enfermedad.

Los únicos tratamientos que han demostrado ser eficaces hasta la actualidad en la ROP, son la detección en fases precoces y la ablación de la retina periférica avascular isquémica, de forma que se suprima el estímulo angiogénico. El tratamiento de los grados iniciales tiene como finalidad prevenir el desprendimiento retiniano típico de los grados más avanzados (grados 4 y 5).

1.5.2 Crioterapia

1.5.2.1 Recuerdo histórico

La crioterapia transescleral sobre la retina periférica avascular del prematuro se ha utilizado desde 1972 en Japón, y ganó poco a poco más popularidad en todos el mundo. (139–141) En los EEUU sin embargo, había cierta reticencia a introducir esta nueva técnica debido a algunos casos descritos de efectos adversos, y a la falta de estudios clínicos aleatorizados y controlados. (142–144). Estudios pequeños continuaron mostrando resultados dispares pero favorables, hasta que finalmente se realizó un estudio clínico

formal a gran escala: el Estudio Multicéntrico para la Crioterapia en la ROP (CRYO-ROP). (142-147)

1.5.2.2 Estudio multicéntrico para la crioterapia en ROP (CRYO-ROP)

El estudio CRYO-ROP tenía como objetivo evaluar la seguridad y la eficacia de la crioterapia en el tratamiento de la retinopatía del prematuro. (17) Para ello incluyeron 291 niños prematuros con un peso al nacer igual o inferior a 1250 g. La variable considerada como resultado desfavorable fue la presencia de: pliegue retiniano que afecte a la mácula, desprendimiento de retina que afecte a la zona I y presencia de masa de tejido retrolental. La crioterapia se indicaba una vez diagnosticada la enfermedad umbral, aquella retinopatía con el riesgo de tener un resultado anatómico desfavorable en más de un 50 % de los casos. La enfermedad umbral se definió como la existencia de 5 sectores retinianos de 30º contiguos u 8 acumulativos, con un grado de ROP 3 plus en la zona I ó II. Una vez detectada la indicación, el tratamiento se llevaba a cabo dentro de las primeras 72 horas. El estudio encontró que la crioterapia reducía al menos en un 50% la posibilidad de resultado anatómico desfavorable. Los resultados del estudio a diez años observaron que el beneficio de prevención del desprendimiento de retina se mantuvo a largo plazo. Mientras que en el grupo control, la tasa de desprendimiento de retina fue de 38,6% a los 5 años y medio y 41,4% a los 10 años; en el grupo tratado con crioterapia esta tasa se mantuvo estable en un 22%. (148)

El porcentaje de pacientes que presentaron una agudeza visual (AV) de al menos de 20/40 fue mayor en el grupo control con respecto al grupo de la crioterapia a los 5 años (17% vs 13% : 0,1). Esta diferencia no se mantuvo a los 10 años, donde el porcentaje de agudeza visual de al menos 20/40 fue similar en ambos grupos. (149)

1.5.2.3 Metodología de la crioterapia y complicaciones

La crioterapia se realiza con anestesia general, en una habitación dentro de la unidad de cuidados intensivos (UCI) neonatal o adyacente a ésta, con anestesia local o incluso tópica. Pueden usarse criodos de tipo adulto. Se aplica el frío hasta el blanqueamiento de la retina avascular (generalmente 6 segundos) de forma contigua. Se debe realizar la crioablación de toda la retina avascular, incluyendo o no la cresta (mayor riesgo de hemorragias si se incluye). Si una hemorragia impide la visualización, el procedimiento debe interrumpirse y reanudarse cuando se pueda, salvo en los casos agresivos, donde está justificado completar el tratamiento "a ciegas". (70)

Las complicaciones intraoperatorias oculares de la crioterapia incluyen. (17)

- Hemorragias retinianas, prerretinianas o vítreas (19 %)
- Hemorragias conjuntivales-subconjuntivales (10 %)
- Laceración conjuntival (5 %)
- Quemosis

1.5.3 Fotocoagulación con laser

1.5.3.1 Recuerdo histórico

Durante la década de los 90, se produjo una transición de la crioterapia hacia el láser. Mediante un laser argón unido a un oftalmoscopio indirecto, producían la ablación de la retina periférica cuando la ROP alcanzaba el grado umbral. El laser argón fue progresivamente sustituido por el diodo (810 nm) que presentaba la ventaja de ser portátil y producir menos cataratas. (150–152)

Numerosos estudios corroboraron la eficacia del laser como medida similar y en algunos casos mejor que la crioterapia, y con menor tasa de efectos secundarios. (153-155)

1.5.3.2 *Early treatment for retinopathy of prematurity (ETROP)*

El objetivo del estudio ETROP era demostrar que el tratamiento temprano de la retinopatía (definido como enfermedad preumbral) presentaba beneficios respecto al tratamiento convencional, mejorando los resultados anatómicos y funcionales. (18)

EL CRYO-ROP había introducido el término umbral como aquel que presentaba una probabilidad de desprendimiento de retina del 50%. En el ETROP, según un calculador de riesgo dividieron el estadio preumbral en dos tipos: el preumbral de alto riesgo (más de 15% de resultado desfavorable) y de bajo riesgo (menos de 15% de probabilidad de desenlace desfavorable).

De forma aleatoria distribuyeron a los pacientes en dos grupos: en el primero se realiza la ablación temprana de la retina periférica en el estadio de preumbral de alto riesgo, mientras que en el grupo control, el tratamiento se realiza una vez que llegan a fase umbral. Los pacientes en estadios preumbral de bajo riesgo seguía revisiones periódicas.

El estudio ETROP mostró beneficio significativo de la intervención temprana , medida como resultado estructural de la retina y agudeza visual a los 6 meses, 9 meses y 6 años. Sin embargo al dividir a los pacientes en preumbral de alto riesgo en preumbral tipo I y preumbral tipo II, observaron que no había diferencias significativas entre los resultados funcionales y estructurales, entre la enfermedad pre-umbral tipo II y los ojos de control (tratados de manera convencional). (156)

En este trabajo observaron que el tratamiento preumbral producía un sobretratamiento en lo que ellos llamaron preumbral de tipo II. Sin mostrar beneficios ni

en la agudeza visual ni en los resultados estructurales.

Tabla 3: Enfermedad preumbral según ETROP. (18)

<i>Enfermedad pre-umbral (ETROP)</i>
Tipo I (de alto riesgo): Zona I, cualquier grado de ROP con la enfermedad plus (la enfermedad plus ≥ 2 cuadrantes según ETROP) Zona I, el grado 3 de ROP con o sin la enfermedad plus Zona II, el grado 2 o 3 de ROP con la enfermedad plus
Tipo II : Zona I, el grado 1 o 2 de ROP sin la enfermedad plus Zona II, el grado 3 de ROP sin la enfermedad plus

Los efectos secundarios relacionados con el láser fueron similares en ambos grupos de tratamiento, sin embargo los efectos sistémicos tales como apnea, reintubación o bradicardia, aumentaron en el grupo preumbral, probablemente relacionado con la menor edad gestacional de este grupo.

Según otros autores, el resultado del estudio solo era clínicamente significativo para los pacientes con ROP grado 3 en zona I, donde el número necesario para tratar (NNT) era de 4. (157)

1.5.3.3 Metodología de la fotocoagulación y complicaciones

El láser más utilizado actualmente es el diodo transpupilar, con una longitud de onda de 813-814 nm (infrarrojo), porque es portátil y produce menos cataratas comparado con el láser argón. El sistema se une a través de una fibra óptica a un oftalmoscopio binocular indirecto. Para visualizar y aplicar el tratamiento se emplean lentes convencionales de oftalmoscopia (+28D) y se utilizan depresores esclerales. El tratamiento se realiza en la UCI neonatal, con el paciente bajo anestesia local, con o sin

ayuda de la sedación consciente. Se instalan gotas midriáticas una hora antes de que empiece la cirugía. El tratamiento se realiza con la ayuda de una enfermera de lactantes, y siempre está disponible un neonatólogo por si fuese necesaria la reanimación. (70)

Las ventajas de la crioterapia frente al laser son principalmente:

- Su facilidad de aplicación al ser un sistema portátil y adaptable a un oftalmoscopio binocular indirecto.
- El acceso a la ROP posterior es sencillo y no requiere peritomías.
- Los resultados con la ROP en zona I parecen superiores. (153,154)
- Parece originar menos efectos negativos sobre la agudeza visual y la refracción final (miopía). (155)
- Las complicaciones son muy infrecuentes y, por lo general, leves. Pese a ello se han descrito distintas complicaciones tales como atrofia del iris, sinequias posteriores, opacificaciones corneales, hifema, cataratas y opacidades cristalínianas transitorias, (158-161)

1.5.4 Fármacos antiangiogénicos

1.5.4.1 Recuerdo histórico

El Bevacizumab (Avastin, rhuMAB-VEGF; Genentech, South San Francisco, CA) es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento endotelial A (VEGF-A) de 149kD. Este factor participa en el aumento en la angiogénesis, favoreciendo la

proliferación y migración celular endotelial y aumentando la permeabilidad de los vasos. En 2004, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso del Bevacizumab para el tratamiento del cáncer metastásico de colon.

En 2003 se publicaron los primeros estudios de los efectos del Bevacizumab en el tratamiento de enfermedades oculares como uso "Off-label". (162) Comenzó a emplearse para el tratamiento de la neovascularización coroidea en el contexto de la degeneración macular asociada a la edad, aunque progresivamente se extendió su uso a otras patologías como el edema macular diabético, o patologías vasculares retinianas. (163) En Junio de 2006 se aprueba por la FDA el uso de la molécula Ranibizumab para el tratamiento de la degeneración macular senil.

En 2007, se publicaron los primeros casos de el uso de Bevacizumab en la ROP.

Se trataba de casos de AP-ROP y en todos utilizó una inyección intravítrea única con 0.75 mg (0.03 ml) de Bevacizumab. Todos los pacientes experimentaron resultados favorables. En uno de los casos, utilizaron el Bevacizumab coadyuvante al laser en una caso de AP-ROP (19). En el segundo artículo por Travassos y cols, describe 3 casos de AP-ROP bilateral, en dos de los niños, trataron un ojo con laser y el otro con Bevacizumab, mientras que en el ultimo utilizaron el Bevacizumab como medio de rescate en uno de los ojos que no había respondido al laser. (164) Por ultimo, en el tercer artículo publicado ese año, describen el caso de un paciente que dos semanas tras el tratamiento con láser, desarrolla un síndrome isquémico ocular con hipotonía que reaccionó favorablemente tras la inyección intraocular de Bevacizumab. (165)

Estudios posteriores siguieron dando buenos resultados en pequeñas series retrospectivas como la de Mintz Hittner y Quiroz-Mercado. (21,166,167) Al mismo tiempo se fueron describiendo los primeros efectos secundarios oculares derivados de este tratamiento.

El uso de Ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Basel, Switzerland), para el tratamiento de la ROP también ha sido planteado. El Ranibizumab es una molécula recombinante humana contra el VEGF. Es más específica y más pequeña (48Kd) que el Bevacizumab. (168) Tiene una vida media más corta en adultos comparado con Bevacizumab (7,2 días Vs 9,8 días), (169,170) y en los estudios en adultos se ha determinado que a diferencia del Bevacizumab no escapa a la circulación sistémica; sin embargo, es 40 veces más caro que el Bevacizumab. (171)

1.5.4.2 *Bevacizumab eliminates de angiogenig threat of retinopathy of prematurity study (BEAT- ROP)*

Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo randomizado que compara la eficacia del Bevacizumab intravítreo (BIV) frente a la fotocoagulación, denominado BEAT- ROP (22). El estudio incluye 150 niños (300 ojos), que cumplen los criterios de tratamiento umbral (estado 3+ en zona I o zona II posterior) y randomiza los dos ojos, hacia la inyección de Bevacizumab o bien al grupo control de fotocoagulación. Los resultados que arrojó el estudio fueron bastante prometedores. De los 150 niños con ROP grado 3+, el 4 % de los ojos del grupo tratado con Bevacizumab recidivaron frente al 22 % del grupo tratado con láser, Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p = 0,002$) aunque sólo para la zona I, y no para la II. Resultados del BEATROP a 2 años y medio, han demostrado también una menor tasa de miopía en el grupo de Bevacizumab respecto al láser, tanto en zona I como en zona II. Esta menor tasa de miopía ha sido también observada en otros estudios. (172–174)

Sin embargo, el estudio BEAT-ROP recibió muchas críticas por varias razones:

- La indicación para la inclusión de pacientes al BEAT-ROP fue distinta de la del ETROP por lo que el estudio solo incluyó un subgrupo de pacientes de ROP tipo I.

(175)

- El seguimiento sólo se produjo hasta la 54 semana de edad gestacional. Este tiempo de seguimiento se hace muy corto, sobre todo teniendo en cuenta que las recurrencias post-Bevacizumab son más tardías, con una media de 49,3 semanas, pero con un rango desde 39,7 hasta 69 semanas. (176)
- La variable primaria fue sustituida a mitad del estudio tras analizar los datos. La variable principal inicial era la ausencia de recurrencia de la ROP tipo 3 en zona I o II en la semana 54 de EG. Esta variable se cambió a la de fallo de tratamiento, medido como necesidad de retratamiento de la ROP hasta la semana 54 edad gestacional.
- El ensayo carecía también de estudio de seguridad, según los autores se requieren alrededor de 2800 niños para encontrar un resultado significativo respecto a los posibles efectos secundarios.
- En el estudio BEAT-ROP utilizaron la cantidad de 0,625 mg, aunque se ha visto en otros estudios que dosis más bajas también son capaces de disminuir el estímulo vasoproliferativo en estos pacientes. (177,178).

Pese a estas críticas, numerosos estudios posteriores han mostrado resultados favorables del uso de este tratamiento. Sin embargo, pese al furor inicial, muchos autores promueven la necesidad de ser cautos por carecer de resultados a más largo plazo. (175)

Por otra parte, se desconoce exactamente qué pasa con la vascularización de la retina tras el uso de Bevacizumab. En el estudio BEAT-ROP se describía que todos los pacientes alcanzaban la vascularización completa hasta periferia. Sin embargo, estudios más recientes describen diferentes patrones anómalos de vascularización en la periferia retiniana y alteraciones anatómicas en estos pacientes. (179,180)

Todas estas cuestiones hacen necesarios estudios más a largo plazo y con el

análisis de variables anatómicas y funcionales.

1.5.4.3 Metodología y complicaciones

La inyección intravítrea de Bevacizumab se realiza en la UCI neonatal bajo sedación y estricto control cardiorrespiratorio. No precisa anestesia general. Previa anestesia y antisepsia, se procede a la inyección intravítrea entrando a 1,5 mm de limbo y dirigiendo la aguja hacia el polo posterior bajo control oftalmoscópico.

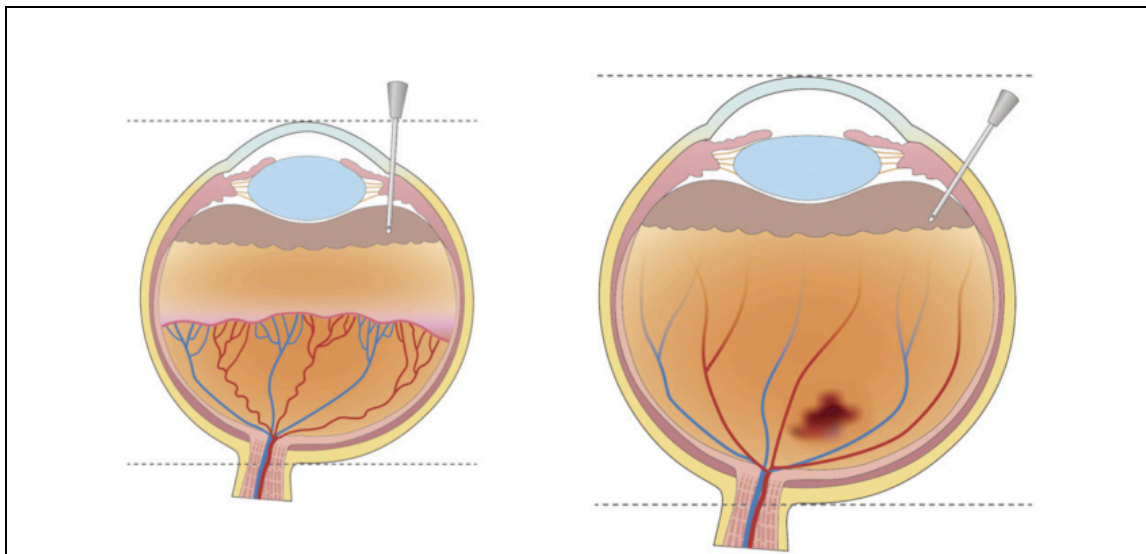


Figura 3: Diagramas comparando la inyección intravítrea en recién nacidos (Izda) comparado con adultos. (dcha.). El paciente prematuro no tiene totalmente desarrollada la pars plana por lo que la inyección se realiza por pars plicata. Con un ángulo más perpendicular que el del adulto (En el HULP, la inyección se realiza a 1,5mm de limbo a diferencia de esta imagen) Tomado de Wu et al. (181)

El estudio BEAT-ROP no observó ningún efecto local ni sistémico derivado del uso de BIV. Estudios recientes describen el paso de la molécula de Bevacizumab a la circulación sistémica, produciendo una inhibición del VEGF que persiste a las 8 semanas tras la inyección. Sin embargo, todavía se desconoce qué efectos deletéreos produciría en el desarrollo del niño. (182)

Entre los efectos secundarios podríamos describir los clásicos derivados de las

inyecciones intravítreas: catarata, hemorragia vítrea, endoftalmitis. Sin embargo, hasta la fecha en las series publicadas no describen ninguno de estas complicaciones.

Se han descrito casos de desprendimiento de retina tras la inyección de Bevacizumab a la semana y hasta los 4 meses. (183)(184) Se cree que se produce en algunos casos por involución acelerada del componente fibroso, y en los casos más tardíos por posible regresión incompleta del componente fibrovascular.

1.5.5 Indicaciones actuales de tratamiento

Las guías terapéuticas actuales, desde 2003, basan su algoritmo de tratamiento en el estudio ETROP.

En los pacientes con retinopatía preumbral tipo I, se realiza un tratamiento rápido en las siguientes 24-48h desde el diagnóstico. En casos de retinopatía preumbral tipo II, se realizan revisiones periódicas dos veces a la semana. (18)

Retinopatía Preumbral tipo I: TRATAMIENTO EN 24-48 HORAS

Zona I: Cualquiera estadio con plus.

Zona I: Estadio 3 con o sin plus.

Zona II: Estadio 2 o 3 con plus.

Retinopatía Preumbral de tipo II: revisiones semanales

Zona I: estadio 1 o 2 sin plus.

Zona II: estadio 3 sin plus.

La crioterapia estaría indicada para la enfermedad umbral en la zona II cuando el láser no está disponible o cuando los medios oculares impiden la visibilidad necesaria para

el tratamiento con láser. (185)

El tratamiento con BIV se presenta como una nueva alternativa en el tratamiento en monoterapia, aunque actualmente su indicación más frecuente son los casos de AP-ROP, pupilas rígidas, en las que no se consigue una midriasis adecuada; y túnica vascularizada lentis. (186)

1.5.6 Actitud ante una evolución desfavorable:

Si no existe una involución adecuada y existen áreas de retina avascular no tratadas, lo primero es completar el tratamiento. Esta indicación se suele llevar a cabo tras la segunda revisión semanal cuando existen áreas no tratadas en contigüidad, con zonas proliferativas que se mantienen igual o han empeorado, sin resolución de la enfermedad “plus”. (70)

Existen casos en que pese a la correcta realización del tratamiento ablativo de la retina, persisten zonas proliferativas en contigüidad, que no han sufrido regresión esperada, y casos en los que la enfermedad plus persiste. En estos casos tan agresivos, puede ser necesaria la realización de otras técnicas para lograr la regresión completa de la retinopatía.

1- Antiangiogénicos

Como comentamos en la sección anterior, los antiangiogénicos se están utilizando como tratamiento coadyuvante al láser en casos de retinopatía agresiva posterior, y en casos que tras el láser, la regresión no es completa, existe hemorragia vítrea , o neovascularización de segmento anterior. (21,166,187)

Se necesitan, estudios multicéntricos para establecer cuándo realizar la inyección

intravítrea, la dosis adecuada y la seguridad sistémica en pacientes prematuros.

2. Fotocoagulación de la retina vascularizada:

En los casos de progresión está indicada la realización de una fotocoagulación posterior a la cresta, en la retina vascular. Este procedimiento ha mostrado buenos resultados evitando la progresión a estadios más avanzados y disminuyendo las posibles reacciones adversas como hemorragia vítrea.

Si quisiéramos aplicar esta técnica a la crioterapia, al ser muy posterior requeriría un procedimiento quirúrgico mas complejo por el acceso tan posterior. (188)

3. Crioterapia adicional:

Su objetivo sería conseguir una ablación de la retina más completa. No está indicado en estadios 4A y 5 porque existe riesgo de que la inflamación producida por el tratamiento, acelere la progresión.

1.6 Tratamiento de la ROP en estadios 4 y 5.

El tratamiento en estos estadios avanzados tiene como objetivo conseguir la reaplicación de la retina. El procedimiento debe ser lo más precoz posible para evitar la degeneración de la retina inherente a todo desprendimiento prolongado y así permitir la mayor funcionalidad posible.

1.6.1 Fisiopatología del desprendimiento de retina

En la evolución del desprendimiento de retina de ROP hay al menos tres factores involucrados. El primero es la existencia de vasos sanguíneos permeables, que están en la parte posterior de la cresta y que son capaces de proporcionar grandes cantidades de fluido proteínico tanto a la cavidad del vítreo como hacia el espacio subretiniano. En segundo lugar, la neovascularización que normalmente asociamos con crecimiento en la cavidad vítrea, también puede verse en el espacio subretiniano. (189) Por último, estos vasos sanguíneos pueden sangrar tanto en la cavidad vítrea como en el espacio subretiniano. (190) Además, se ha demostrado que las células de la cresta retiniana o de la hialoides en regresión y las de la túnica vascular lentis, organizan el colágeno del vítreo, que está muy unido a la retina. Esto crea tracción en estos vasos permeables y genera una fuga adicional de fluido y sangre.

La mayoría de los desprendimientos de retina en ROP tienen un componente traccional y uno exudativo. La determinación del componente predominante es importante a la hora de seleccionar el mejor tratamiento clínico.

El desprendimiento exudativo estaría causado por fuga y tracción en los vasos permeables en la cresta. Estos desprendimientos resuelven cuando la involución se

produce antes de la organización vítrea. Por el contrario, hay casos en que a pesar de la involución de los vasos, se produce la migración de células hacia la corteza vítrea. En estos casos, la organización vítrea genera desprendimientos complicados de retina , sobre todo traccionales. (191)

1.6.2 Consideraciones preoperatorias:

En el preoperatorio es importante evaluar la transparencia de la córnea y la profundidad de la cámara anterior, la presión intraocular y el tamaño del globo. Una de las causas de pérdida de visión en la ROP es la lesión del nervio óptico por hipertensión ocular, difícil de evaluar por la ausencia muchas de signos clínicos específicos. Se emplea anestesia general en todos los casos. (191)

1.6.3 Procedimientos quirúrgicos:

1.6.3.1 Cerclaje escleral (grados 4)

El uso de cerclaje escleral estaría indicado en estadios 4 ya que se ha visto que la colocación de una indentación a nivel ecuatorial puede disminuir el avance de los estadios 4 activos a desprendimientos totales de retina. Se estima que la tasa de reaplicación oscila entre el 66-70% en estadios 4A y del 67% en estadios 4B. (192,193)

Debido a que el riesgo de progresión del estadio 4 al 5 es del 88 % si el desprendimiento afecta a 8 de los 34 sectores de la retina (definidos en el CRYO-ROP), la colocación de un procedimiento escleral parece razonable si existe un predominio de desprendimiento de retina exudativo. (194) El cerclaje se debe seccionar o explantar a los

3-6 meses de colocarse, para evitar la anisometropía y permitir el adecuado crecimiento del globo ocular. (119)

El desarrollo de la vitrectomía con respeto del cristalino (lens-sparing-vitrectomy, LSV), ha disminuido progresivamente el uso de procedimientos esclerales.

1.6.3.2 Vitrectomía

A diferencia del cerclaje escleral, la vitrectomía aborda directamente los componentes traccionales produciendo la aplicación de la retina después de que el líquido subretiniano y el exudado hayan sido absorbidos por el epitelio pigmentario de la retina. Otras ventajas de la vitrectomía sobre el cerclaje escleral son la ausencia de riesgo de anisometropía, la falta de necesidad de una cirugía secundaria para explantar o cortar el elemento usado, y una mayor tasa de aplicación de la retina (el 90 % Vs. el 70 %). (193)(195)

Las complicaciones más importantes de una vitrectomía incluyen la endoftalmitis, el desprendimiento de retina regmatógeno y el desarrollo de cataratas. Aunque la endoftalmitis es una complicación potencialmente devastadora, su incidencia es de 1 por cada mil casos. (195) La incidencia de catarata tras la vitrectomía se ha estimado en un 15% de los procedimientos. (196)

a) Vitrectomía en estadio 4: (Preservación del cristalino)

El uso del láser en comparación con la crioterapia ha disminuido la tasa de efusión uveal y sangre subretiniana. Esto ha permitido que los ojos en estadios 4A estén más tranquilos y puedan ser tratados precozmente mediante cirugía vitreorretiniana, dada su alta probabilidad de progresión a estadios 4B y 5. (195,197,198) El éxito anatómico en estos casos se cifra en 90% o superior según los estudios. (195,198)

La técnica quirúrgica consiste en vitrectomía con preservación del cristalino. Se utiliza un sistema 23G sin trócares ni microcánulas, entrando por la pars plicata. Se realiza una vitrectomía central abordando el vítreo organizado en cuatro planos: transvítreo desde cresta a cresta, cresta a periferia, cresta a cristalino y vítreo central/papila a cresta. Cuando se ha completado la vitrectomía, se realiza un recambio fluido-aire. Se cierran las esclerotomías con Vicryl 8/0 y se coloca al niño en decúbito prono para que la burbuja desplace el fluido subretiniano lejos de la mácula. (191)

b) Vitrectomía en estadio 5 (Vitrectomía más lensectomía)

El tratamiento en los estadios 5 depende de la configuración anatómica del desprendimiento de retina. Esta se clasifica en: embudo abierto central, embudo central parcialmente cerrado y embudo central cerrado. El embudo se define como la retina que hay entre la cresta y el área del nervio óptico. (199)

Las técnicas quirúrgicas utilizadas en la fase 5 se limitan a la lensectomía cerrada, la vitrectomía de la pars plicata, con disección de tejido retrolental y prerretiniano, acompañada ocasionalmente de drenaje del fluido subretiniano y, excepcionalmente, de un procedimiento escleral. (199) Si existe opacidad corneal se realizará la vitrectomía a cielo abierto con lensectomía intracapsular. (200)

Debido a que el ojo del prematuro no tiene pars plana, la entrada se realizará a través de la pars plicata, la raíz del iris o el limbo. (201) Tras acceder al ojo, se lleva a cabo una lensectomía completa, con extracción capsular en los ojos con configuración de embudo abierto. (202,203) Se procederá a la apertura del tejido retrolental con cuchillito de 25G y pinza. La disección se continuará hacia el centro del ojo con la ayuda de un material viscoelástico para desplazar la retina hacia atrás. Es muy importante la disección del tejido en el polo posterior y encima de la papila, ya que el principal objetivo de la

Introducción- Tratamiento de la ROP en estadios 4 y 5

cirugía es reaplicar la mácula. Después de liberar la tracción del túnel central, abordaremos la periferia anterior. Tras relajar la retina periférica, se realiza un recambio fluido-aire para evitar adherencia entre la retina plegada y el iris así como para reaplicar la retina. Tras la intervención se coloca al lactante en decúbito prono durante 24 horas.

Los resultados visuales del estadio 5 de la ROP sugieren que el tiempo de intervención es muy importante. El momento ideal es cuando el proceso vascular se ha estabilizado y la macula está aplicada (estadio 4A) ya que en casos más avanzados los resultados funcionales son pobres. (119)

Estudios recientes utilizan la vitrectomía con preservación del cristalino en casos con estadio 5 de ROP con una tasa de 45.5% de reaplicación total. Los resultados fueron mejores en casos de embudo abierto posterior respecto a los de embudo cerrado posterior. Los autores sugieren que la vitrectomía con preservación de cristalino podría ser una alternativa en estadios 5, pero previo al avance en forma de embudo completo. (204)

2 - Hipótesis y objetivos

2.1 Hipótesis principal

El Bevacizumab intravítreo en monoterapia es un tratamiento efectivo para el tratamiento de la retinopatía de la prematuridad preumbral tipo I en zona II.

-

2.2 Objetivos del estudio

Los objetivos que intentamos abarcar con esta tesis son:

- Evaluar los resultados anatómicos del tratamiento con Bevacizumab intravítreo en la retinopatía del prematuro.
- Analizar el patrón de regresión de la retinopatía tras el tratamiento intravítreo.
- Describir el tiempo y las características asociados al proceso de vascularización tras el tratamiento.
- Identificar las posibles complicaciones de la inyección intravítrea de Bevacizumab.
- Describir los defectos refractivos con esta técnica.

3 - Material y métodos

3.1 Selección de pacientes

Se seleccionaron todos los pacientes tratados con Bevacizumab intravítreo desde diciembre de 2013 hasta enero de 2015 con las siguientes características:

- Diagnóstico clínico de retinopatía en estadio preumbral realizado en el HULP o en otros hospitales con posterior derivación a nuestro servicio.
- Confirmación de la adecuación del tratamiento en los casos derivados de otros centros.
- Tratamiento en nuestro centro mediante BIV en monoterapia.
- Seguimiento mínimo de 4 semanas desde la inyección.

3.2 Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, a partir de una serie de casos evaluados mediante la revisión de las historias clínicas. Las historias clínicas se obtuvieron del archivo del hospital infantil, o bien cuando el paciente acudía a una revisión de su patología.

La recogida de datos se protocolizó de la siguiente forma:

1. Variables demográficas: sexo, edad gestacional al nacimiento, peso al nacimiento y procedencia.
2. Datos clínicos:
 - a. Momento diagnóstico enfermedad preumbral.
 - b. Características de la ROP (Zona, estadio, presencia de plus).
 - c. Respuesta al tratamiento a la semana.
 - i. Disminución de ROP.
 - ii. Regresión plus.
 - iii. Tiempo resolución tras el Bevacizumab.

- iv. Presencia de fenómenos post-Bevacizumab.
 - v. Complicaciones locales del tratamiento.
3. Última exploración disponible:
- a. Edad gestacional en la revisión.
 - b. Reactivación o retratamiento.
 - c. Complicaciones anatómica (ectopia macular, pliegue macular, desprendimiento traccional).
 - d. Presencia de estrabismo.
 - e. Datos refracción (esfera y equivalente esférico) bajo cicloplejia.
 - f. Vascularización completa.

3.3 Técnica evaluación retinopatía prematuro

El despistaje de la retinopatía del prematuro se hizo mediante la exploración oftalmológica a cargo de oftalmólogos pediátricos experimentados.



Figura 4: En la foto se observa los elementos necesarios para una correcta exploración funduscópica en el paciente prematuro. Es necesario colocar al niño transversal en la camilla

para una correcta visualización. El material necesario es una lente de 28D, blefaróstato talla pequeña y un indentador escleral en dedo preferentemente. Si es posible, es mejor retirar la capota de la incubadora para evitar reflejos.



Figura 5: Es necesaria la sujeción del paciente por parte de personal entrenado mejorar la visualización y así disminuir la duración de la exploración.

La indicación de exploración estaba definida por:

- Recién nacidos con un peso inferior a 1250 gramos
- Edad gestacional al nacimiento menor de 32 semanas
- Aquellos recién nacidos que pese a tener un peso superior, presentaban inestabilidad clínica, a criterio del pediatra.

Las exploraciones comenzaba a la 4ª semana postnatal, o antes en aquellos niños que abandonaban la unidad de cuidados intensivos neonatal antes de este tiempo.

Cada exploración quedaba recogida en un sistema de anotación basado en la Clasificación Internacional de la ROP (Figura 3) y cada recién nacido era clasificado según el

máximo grado evolutivo presente.

Hospital Universitario La Paz
SaludMadrid Comunidad de Madrid

OFTALMOLOGIA INFANTIL Cód. 010643

FECHA EXPLORACION _____

APELLIDOS _____ NOMBRE _____ N.H. _____

PESO AL NACER _____ PESO ACTUAL _____

EDAD GESTACIONAL _____ EDAD ACTUAL _____

DISTRES RRN _____ SEPSIS _____

DUCTUS AP _____ HEMORRAGIA IC _____

TRASFUSIONES y ET _____ ENTEROCOLITIS N _____

FACTORES MATERNOS _____

TEST DE APGAR _____ APNEAS _____

02 _____

RIESGO ROP

OD	OI
leve	leve
medio	medio
grave	grave

HORAS

OJO DERECHO

OJO IZQUIERDO

Ojo Derecho

ZONA III	ZONA II	ZONA I
11-12	12-1	
10-11	1-2	
9-10	2-3	
8-9	3-4	
7-8	4-5	
6-7	5-6	

Ojo Izquierdo

ZONA I	ZONA II	ZONA III
11-12	12-1	
10-11	1-2	
9-10	2-3	
8-9	3-4	
7-8	4-5	
6-7	5-6	

0-No se puede ver oftalmoscópicamente
1-Línea de demarcación
2-Cresta
3-Cresta y proliferación vítrea
4-4a. DR sin afectación macular
5-4b. DR con afectación macular

6-5. DR con total túnel abierto
7-5. DR total con túnel estrecho
8-5. DR total con túnel indeterminado
9-AVASCULAR, retina reaplicada, no retinopatía por el momento

Figura 6: Hoja de exploración de ROP

Las revisiones posteriores se realizaron según los hallazgos de las exploraciones oftalmológicas basado en las recomendaciones, actualizadas en 2013, de la Academia Americana de Pediatría, la de Oftalmología y la Asociación Americana de Oftalmología Pediátrica y Estrabismo de esta forma: (205)

- Retina avascular sin ROP detectable, según donde lleguen los vasos:

a) Zona I: revisar cada semana.

- b) Zona II posterior: revisar cada semana.
- c) Zona II anterior: revisar cada 2-3 semanas.
- d) Zona III: revisar cada 2-3 semanas.
- Retina con algún grado de ROP:
 - a) Grado 1 o 2, sin plus, en zona II anterior o III: cada 2-3 semanas.
 - b) Grado > 2 en cualquier zona: cada semana
 - c) Zona I o II posterior, cualquier grado: cada semana

El tratamiento se indicaba según los criterios del ETROP(18) de enfermedad preumbral, definido como ROP tipo I :

<p>Zona I: Cualquier estadio de ROP con enfermedad plus</p> <p>Zona I: estadio 3 ROP con o sin plus</p> <p>Zona II: estadio 2 o 3 ROP con plus</p>
--

Una vez realizada la indicación, el tratamiento se llevaba a cabo dentro de las primeras 48 horas.

Consentimiento informado:

En todos los casos se informo a los responsables de los recién nacidos el carácter como uso fuera de ficha técnica del Bevacizumab, y firmaron el consentimiento informado.

Obtención de imágenes:

Se realizaron retinografías mediante sistema Retcam 3 de campo ampliado (Clarity

Medical Systems, Inc., Pleasanton, CA) en cada una de las exploraciones realizadas. Tras la colocación del blefarostato previa instilación anestésica, se utilizó solución de metilcelulosa (Methocel 2% (OmniVision®, Puchheim, Alemania)). Las retinografías fueron realizadas por los oftalmólogos pediátricos (JPC, NPS)



Figura 7: Técnica de toma de imagen. Previa anestesia e instilación de solución de metilcelulosa. Se realizan las retinografías con lente de campo ampliado de contacto.

3.4 Técnica del tratamiento

3.4.1 Anestesia

En todos los casos el procedimiento se realizó en la UCI neonatal del HULP, bajo sedación y estricto control cardiorrespiratorio. Se utiliza anestésico local, en nuestro hospital utilizamos el colirio de oxibuprocaina hidrocloreto/tetracaína hidrocloreto (Colircusi Anestésico doble, Alcon, Spain).

3.4.2 Dilatación

Previo al tratamiento, se instalaron gotas midriáticas para una correcta dilatación, mediante la instilación de ciclopentolato al 0,5 % y fenilefrina al 2,5 %, repitiendo la dosis a los 10 minutos aproximadamente una hora antes de la intervención.

3.4.3 Metodología

El Bevacizumab se obtuvo de la farmacia hospitalaria del HULP en forma de Avastin (Genentech, Inc., South San Francisco, CA). Cada jeringa de 1ml individualizada con las dosis de 0,625 mg de Avastin (0,025ml). Se utilizaron agujas estériles de 30G.

Se utilizaron guantes, blefarostatos y pinzas estériles. Tras colocar el blefarostato se procedió la irrigación ocular y en fondo de saco de povidona yodada al 5% durante un minuto, el exceso se retiró del margen temporal con microesponjas estériles. Mediante fijación del ojo con la pinza, se inyecta la dosis de Bevacizumab tras el cristalino mediante una entrada a 1,5mm del limbo en el sector nasal o temporal, según preferencia personal. La aguja dirigida hacia posterior atraviesa la conjuntiva y esclera hasta que ha entrado aproximadamente 2/3 de su longitud y es vaciado el contenido en el vítreo central. Tras la inyección, se realiza un control oftalmoscópico de permeabilidad de la arteria central de la retina. Se repite la irrigación con povidona yodada. El tratamiento postoperatorio incluye colirio de ofloxacino cada 4 horas durante una semana. El tratamiento de ambos ojos se realiza en una sola sesión con materiales individualizados para cada ojo.



Figura 8: Previa midriasis, anestesia y antisepsia con povidona yodada en fondos de saco se coloca el blefarostato. El paciente está en todo momento controlado por una enfermera y un neonatólogo.



Figura 9: Se repite la instilación de povidona yodada.



Figura 10: Se sujeta el ojo con una pinza para mayor control y fiabilidad del procedimiento para evitar posibles efectos secundarios



Figura 11: La aguja se dirige hacia el polo posterior con el bisel hacia arriba. Se introduce 2/3 de la longitud de la aguja. Todo el proceso se realiza bajo control oftalmoscópico.

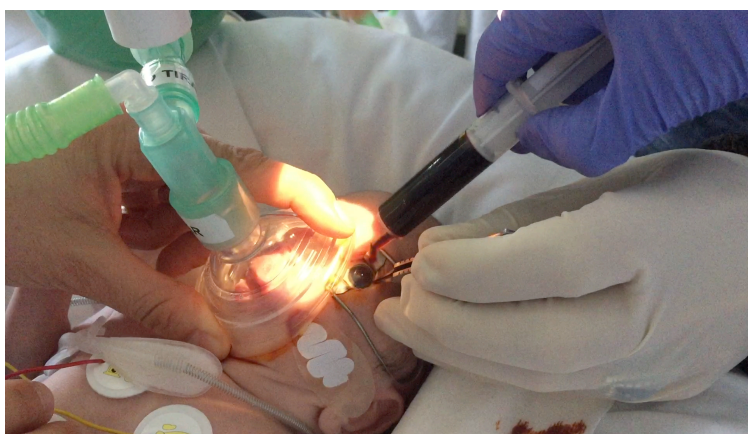


Figura 12: Se repite el lavado con povidona yodada.



Figura 13: Al final del procedimiento se comprueba la permeabilidad de la arteria central de la retina. Si hubiese algún signo de oclusión, se procedería a realizar una paracentesis evacuadora.

Para una mejor realización de la inyección, el ayudante debe disponer del material

para el cirujano y en el momento de la inyección presionar el émbolo como muestra la imagen a continuación.



Figura 14: Mientras el cirujano sujeta el globo con una pinza y realiza la inyección con la otra mano, el ayudante debe presionar el émbolo.

Seguimiento postratamiento

El seguimiento se realizó semanalmente el primer mes y luego bisemanales hasta la regresión completa de la retinopatía y la vascularización completa. A partir de ese momento se realizaron revisiones mensuales. En los casos de niños de otras comunidades derivados a nuestro centro de referencia para tratamiento, fueron seguidos en sus hospitales y se realizó una revisión de seguimiento.

3.5 Definición de conceptos

3.5.1 Variable Éxito:

Definida como ausencia de retratamiento durante el tiempo de seguimiento.

3.5.2 Vascularización

a) Completa: Vasos llegan a ora serrata o se mantienen en zona III en dos revisiones seguidas.

b) Incompleta: Cualquier estadio inferior a vascularización completa.

3.5.3 Cambios anatómicos precoces:

Regresión de la proliferación fibrovascular a la semana del tratamiento:

- a) Regresión completa: Disolución total de la proliferación
- b) Regresión parcial: Involución de la retinopatía sin llegar a la disolución completa/ no evolución a un grado superior.

3.5.4 Resultado estructural

- a) Bueno: Se ha alcanzado la vascularización completa y no existen lesiones cicatriciales
- b) Regular: No se ha alcanzado la vascularización completa pero no existen lesiones cicatriciales
- c) Malo: Cuando existen lesiones traccionales que producen ectopia macular, DR periféricos, pliegue falciforme o masa retrolental.

3.5.5 Clasificación errores refractivos

Los errores refractivos se midieron en la última visita, bajo cicloplejia. Se utilizó el refractómetro Topcon RM-A7000B (Oakland, NJ).

Se distribuyeron los pacientes en función del error refractivo de esta forma.

- Miopía: ES < -0,25
- Alta Miopía: ES < -5D
- Emotropía ES >0,25D pero < de +2D
- Baja Hipermetropía: ES >+2D
- Alta hipermetropía ES >+ 5D
- Anisometropía esférica: Diferencia > 1,5 D entre cada ojo.

3.6 Análisis estadístico

La recogida de datos se realizó en una hoja de cálculo Excel (Microsoft, Redmond, Washington) y analizados con el programa estadístico SAS 9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas y/o porcentajes, y las variables cuantitativas como media \pm desviación estándar. En los análisis por ojos, se trata cada ojo del mismo paciente como una variable independiente.

Se realizaron análisis descriptivos de los datos recogidos y se elaboraron curvas de supervivencia tipo Kaplan-Meier para comparar el tiempo hasta vascularización completa en función de distintas variables. La relación entre las características recogidas como variables cualitativas con el tiempo hasta vascularización fue analizada mediante el test de χ^2 (chi-cuadrado), y las variables cuantitativas mediante análisis de regresión de Cox. La significación estadística se establece cuando $p < 0,05$.

4 - Resultados

4.1 Características de la muestra

4.1.1 Tamaño muestral y procedencia

Se recogieron datos de 18 pacientes, 36 ojos, tratados con BIV desde Noviembre de 2013 hasta Marzo de 2015. El 72,2 % provenía de la comunidad de Madrid (12 niños del HULP y un paciente del Hospital Clínico San Carlos). El 27,7% restante provenía de otras provincias: Toledo, Ciudad real, Ávila, Salamanca y Burgos.

En este diagrama mostramos la evolución de los pacientes en el estudio:

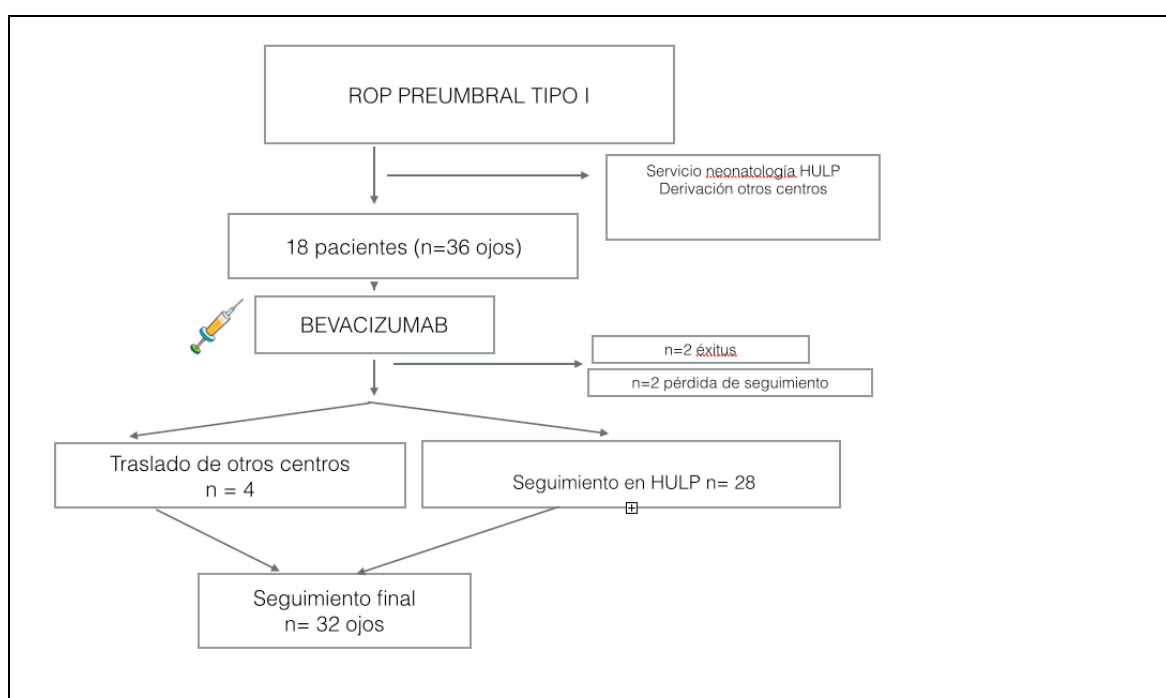


Figura 15: Diagrama de flujo de los pacientes del estudio.

Como se observa en el diagrama, existen 4 pacientes (N=8 ojos) (paciente 1,7,8,11) en los que se carece de exploraciones intermedias, por lo que en estos casos sólo se dispone de las características de la ROP y momento de tratamiento preumbral, y las variables finales como vascularización completa, y resultados anatómicos y refractivos. Los resultados intermedios (patrón de regresión, tiempo de regresión de la ROP) no están

disponibles en estos casos. La siguiente tabla resume las características de los pacientes de la muestra y su respuesta al tratamiento (tabla 4).

Tabla 4: Características de la muestra

<u>Id</u> <u>pac</u>	<u>Nº</u> <u>ojo</u>	<u>Sexo</u>	<u>EG</u> <u>(sem)</u>	<u>PN</u> <u>(g)</u>	<u>EG</u> <u>Preumbral</u> <u>(sem)</u>	<u>Zona</u>	<u>Grado</u>	<u>Plus</u>	<u>Regresión</u>	<u>Tº</u> <u>Vasc</u>	<u>Esf</u>	<u>EE</u>	<u>Tº</u> <u>seg</u> <u>(Sem)</u>	<u>EG</u> <u>última</u> <u>visita</u> <u>(sem)</u>
1	1	F	24,71	730	35,99	IIA	3	2	-	121	-	-	17,29	53,28
	2					IIA	3	2	-	121	-	-		
2	3	F	24	650	33	IIA	2	1	RC	98	2,25	1,25	71	104
	4					IIA	2	1		98	3	3		
3	5	F	27	1042	36,86	IIA	3	2	RP	187	2,5	2	68,14	105
	6					IIA	3	2	RP	187	3,25	2,75		
4	7	M	25	729	33,71	IIA	2	1	RP	231	0	-0,75	43,14	76,85
	8					IIA	2	1	RP	231	0,75	0,15		
5	9	F	24,28	650	33,28	IIP	1	1	RC	203	2	1,5	73,14	106,42
	10					IIP	1	1	RC	203	1,75	1,35		
6	11	F	26,57	750	39	IIA	3	2	PR	487	2,5	2	69,57	108,57
	12					IIA	3	3	PR	487	3,5	2,5		
7	13	M	26	765	40,14	IIA	3	2	-	429	0	-0,5	61,28	101,42
	14					IIA	3	2	-	429	1	0,75		
8	15	F	24,85	740	35,42	IIA	3	2	-	398	1,25	0,75	56,86	92,28
	16					IIA	3	2	-	398	1,5	0,75		
9	17	F	25,71	635	34,71	IIA	2	1	RC	134	5	4,25	66,14	100,85
	18					IIA	2	2	RC	134	4,75	5,5		
10	19	M	25	765	34,43	IIP	2	2	RC	Exitus	-	-	9,00	43,43
	20					IIP	2	2	RC		-	-		
11	21	M	32,43	1700	36,29	IIA	2	2	-	122	7,5	6,75	17,42	53,71
	22					IIA	2	2	-	122	5,5	5		
12	23	M	29,71	1740	36,71	IIA	3	1	RC	71	-2,5	-3	30,86	67,57
	24					IIP	2	1	RC	71	0	-0,5		
13	25	F	25,28	487	33,56	IIA	2	2	RC	No	0,25	-0,25	30,86	64,42
	26					IIA	2	2	RC	No	0,75	0		
14	27	F	25,28	564	33,71	IIP	2	2	RP	134	1,5	0,5	19,14	52,85
	28					IIP	2	2	RP	134	1	0,25		
15	29	F	25,28	660	39,71	IIA	2	1	RP	92	2,25	1,25	13,14	52,85
	30					IIA	3	3	RP	92	1,75	1		
16	31	F	23,57	530	32,85	IIP	3	1	RC	No	1,25	1,12	22,14	54,99
	32					IIP	3	1	RC	No	3	2,5		
17	33	M	26,28	946	36,57	IIA	2	2	RP	176	5,5	5,5	72	108,57
	34					IIA	2	2	RP	176	6,75	6,75		
18	35	M	28,43	1300	36	III	3	1	RC	No	2,5	2,15	5,71	41,71
	36				36	III	3	1	RC		3,5	2,75		
			26,07	854	35,66						2,3	1,85	41,49	77,15

F: Femenino, M: masculino, EG: Edad gestacional, PN: peso al nacimiento, RC: regresión completa, RP: regresión parcial, Tº seg: Tiempo de seguimiento

4.1.2 Sexo

La muestra estaba formada por un 61,1% de mujeres (N= 11) y un 38,9% de hombres (N= 7).

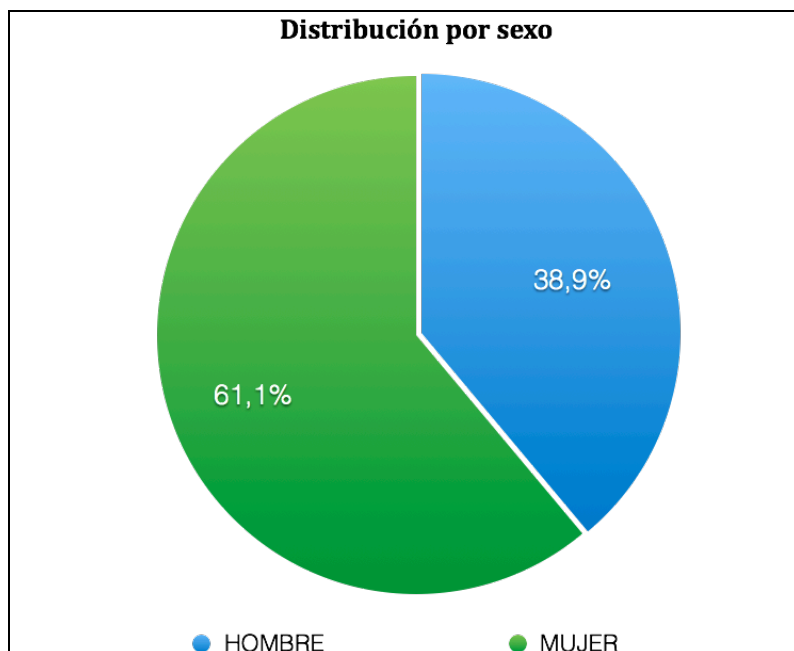


Figura 16: Distribución de la muestra en función del sexo de los pacientes.

4.1.3 Edad gestacional (EG) y peso al nacimiento (PN)

La edad gestacional media al nacimiento fue de $26,07 \pm 2,19$ semanas (rango 23,57-32,43 semanas).

1 Caso (2 ojos) presentó una edad gestacional al nacimiento de 32,43 semanas (considerado fuera de protocolos de screening).

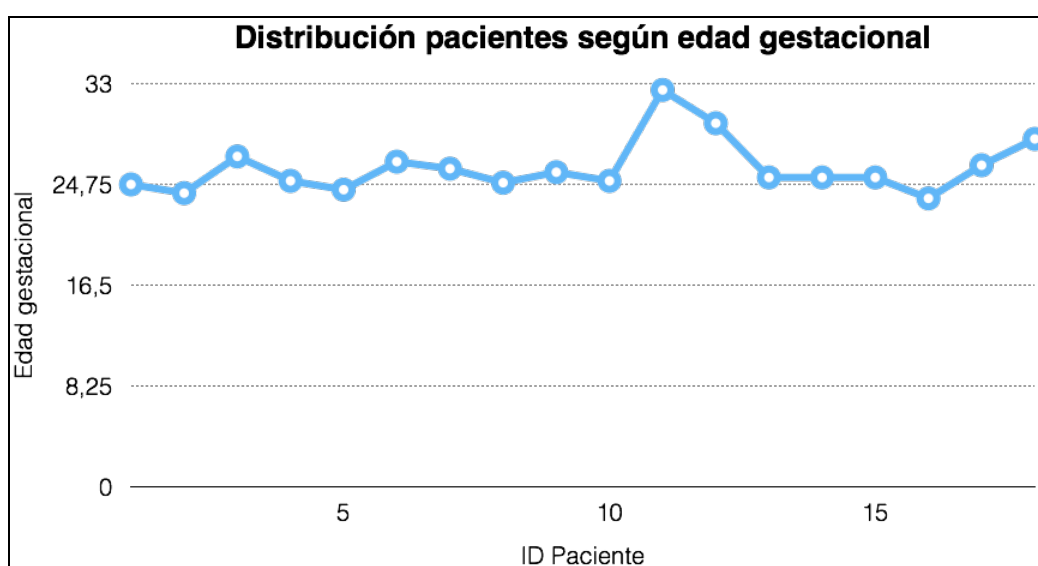


Figura 17: Distribución de los pacientes según la edad gestacional.

El peso al nacimiento presentó una mediana de 735g (media $854,61 \pm 363,05$) con un rango desde 487- 1740 g.

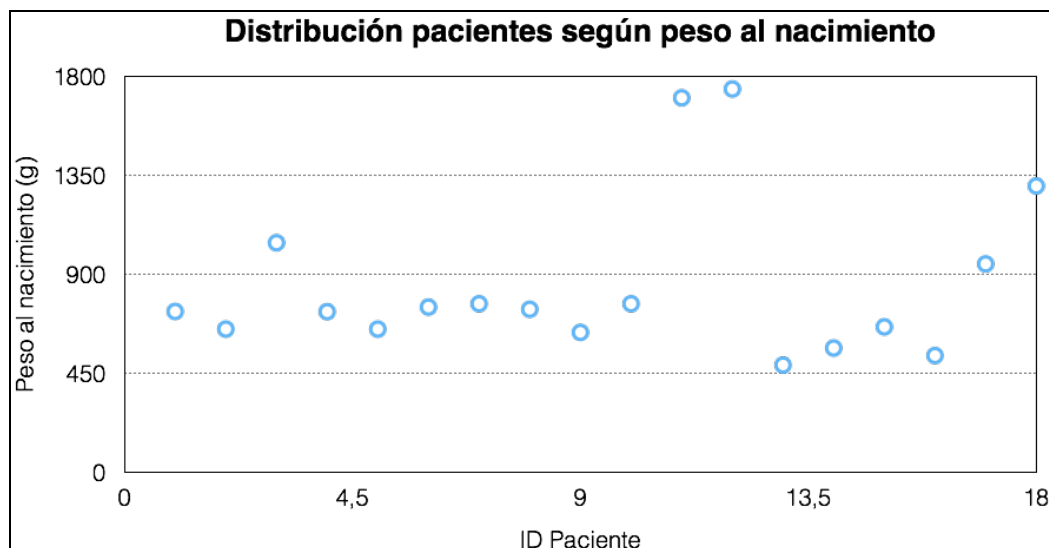


Figura 18: Distribución de los pacientes en función del PN

4.2 Características de la retinopatía

4.2.1 Indicación preumbral

La indicación preumbral de tratamiento se realizó a una media de $35,66 \pm 2,25$ semanas de EG. Los pacientes tardaron una media de 9,58 semanas en desarrollar ROP preumbral.

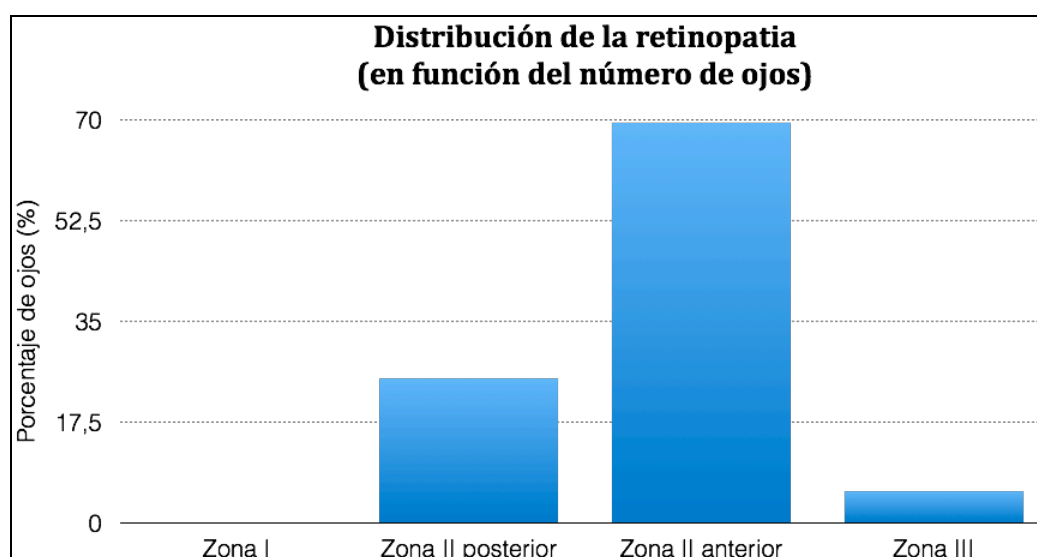
En uno de los casos más recientes se realizó la indicación de tratamiento pese a no cumplir los criterios de preumbral tipo 1. Paciente nº 18 (EG nacimiento 28,43. Zona III, ROP 3, plus leve).

Tabla 5: Características demográficas de la muestra.

	Media	DS	Mediana	Rango
EG (semanas)	26,07	2,19	25,28	23,57- 32,43
Peso (g)	854,61 g	368,36	735	487-1740
EG preumbral (semanas)	35,66	2,25	35,71	32,85 - 40,14
Tiempo hasta preumbral (semanas)	9,58	2,48	9,14	3,86- 14,43

4.2.2 Gravedad de la retinopatía

La localización más frecuente de la retinopatía fue la zona II anterior en el 69,4 % (n= 25) de los pacientes.

**Figura 19:** Distribución de la muestra según la zona afecta de ROP

El grado se distribuyó de forma similar entre grado 2 y 3 (50% y 44,4% respectivamente). La enfermedad plus moderada fue la más frecuente en un 58,3 % de los casos.

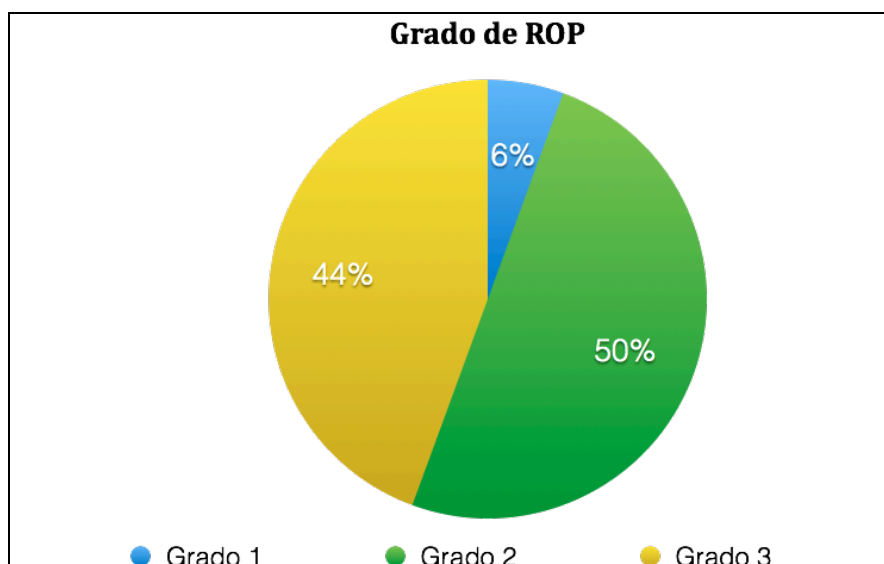


Figura 20: Distribución de los casos en función del grado ROP

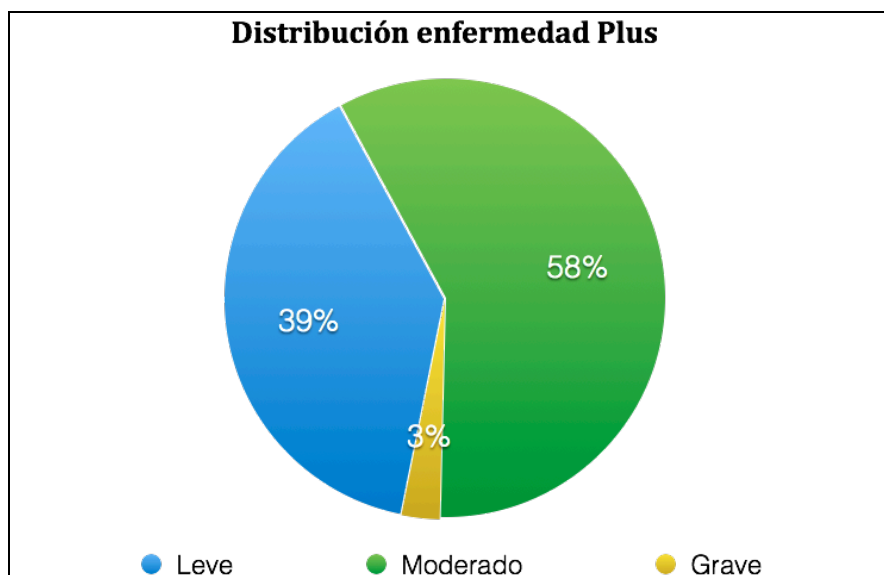


Figura 21: Distribución de los casos según la enfermedad plus

4.2.3 Tiempo seguimiento

El tiempo de seguimiento se calculó desde el momento del tratamiento hasta la última revisión disponible. El tiempo de seguimiento medio fue de 41,49 semanas con un rango desde (5,71- 73,14).

La edad gestacional media en la última revisión fue de 77,15 semanas con una mediana 72,21.

4.3 Respuesta al tratamiento

4.3.1 Variable éxito

La variable éxito la definimos como ausencia de retratamiento durante el tiempo de seguimiento. En nuestra serie el éxito se produjo en el 100% de los casos a un tiempo seguimiento medio de 77,15 semanas (5,71- 73,14 semanas) tras el tratamiento.

En los casos seguidos en nuestro hospital (N=28) la regresión se produjo a una media de 13 ± 7 días , y una mediana de 7 días.

4.3.2 Cambios anatómicos precoces

En el 44,4% (N=16) de los casos, la regresión fue completa produciéndose una disolución completa de todo el complejo fibrovascular en la primera semana de seguimiento. En el 33,3% de los casos (N= 12) se produjo una regresión parcial de la retinopatía en la primera semana de seguimiento. En estos casos la regresión completa no se alcanzó hasta una media de 21 días tras el tratamiento.

Regresión completa (A)

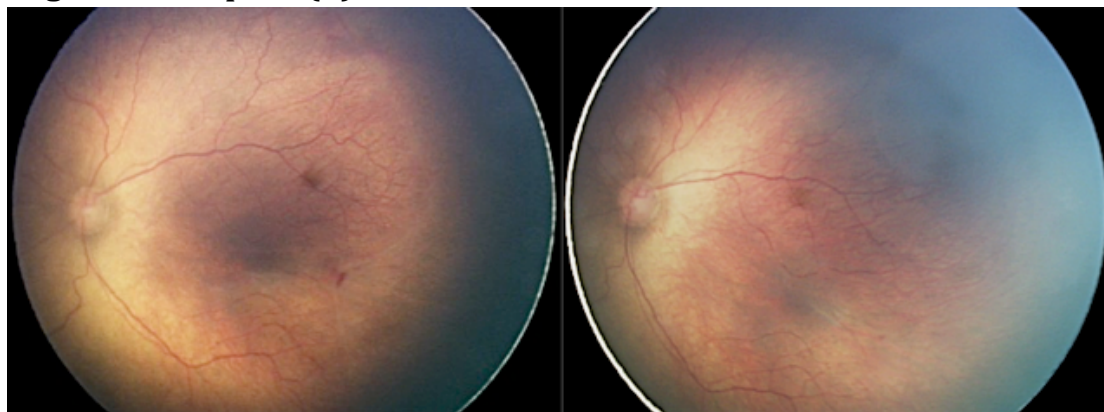


Figura 22: Retinografías según el patrón de regresión. A, Paciente 12. Izda.: ROP preumbral. Dcha.: Regresión completa a la semana del tratamiento

Regresión parcial (B)

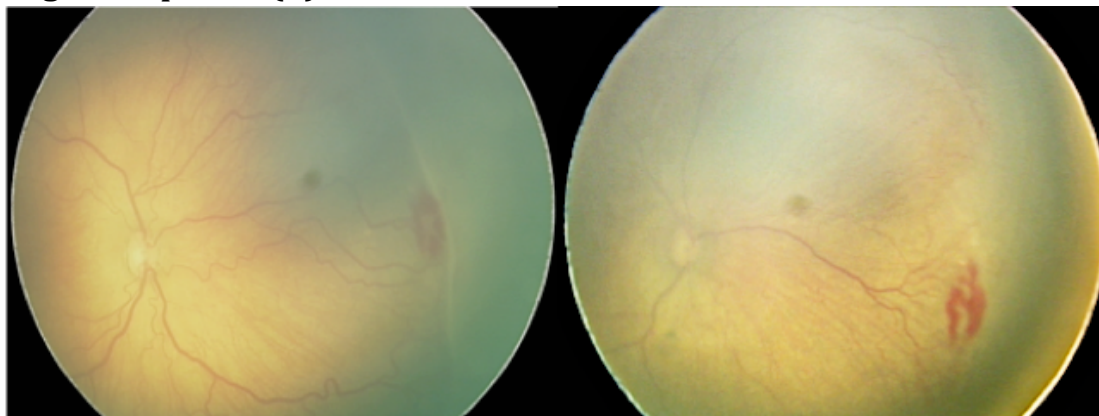


Figura 23: Retinografías según el patrón de regresión. B, Paciente 14. Izda: ROP preumbral. Dcha.: Regresión parcial tras el BIV.

4.3.3 Evolución del PLUS

La enfermedad plus sufrió una regresión rápida en la primera semana. En estadio basal el 44,4% mostró una enfermedad plus moderado mientras que en el 38,9% de los ojos la enfermedad plus fue leve.

En la primera semana postratamiento, el porcentaje de ojos sin enfermedad plus pasó de un 5,6% inicial a un 61,1%. En 6 ojos el plus se mantuvo en leve moderado en la primera semana.

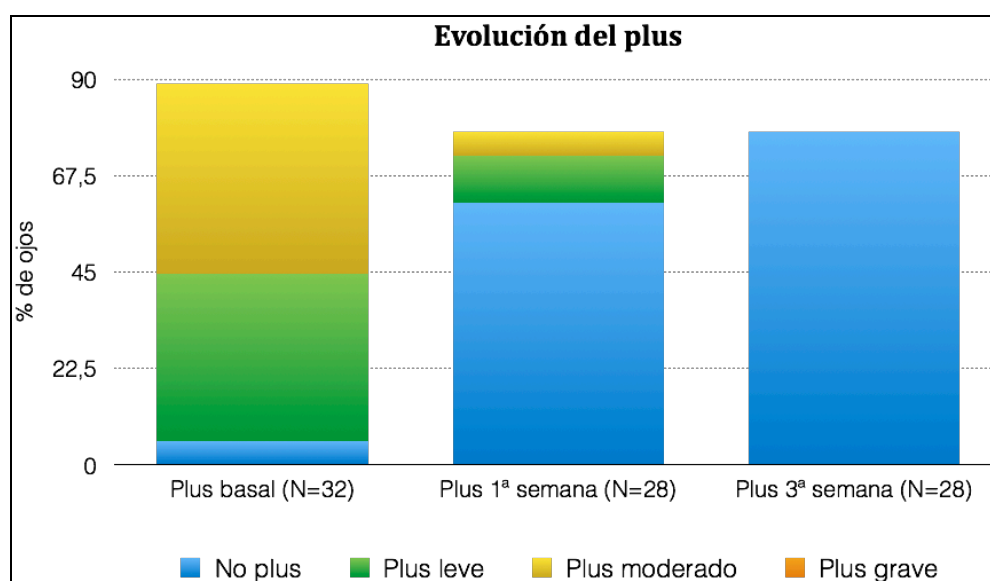


Figura 24: Evolución de la enfermedad plus con el tratamiento.

Evolución del plus 1 mes de tratamiento

En algunos casos tras la regresión de la retinopatía y del plus, se produjo un efecto rebote en la tortuosidad como se puede ver en la figura 25.

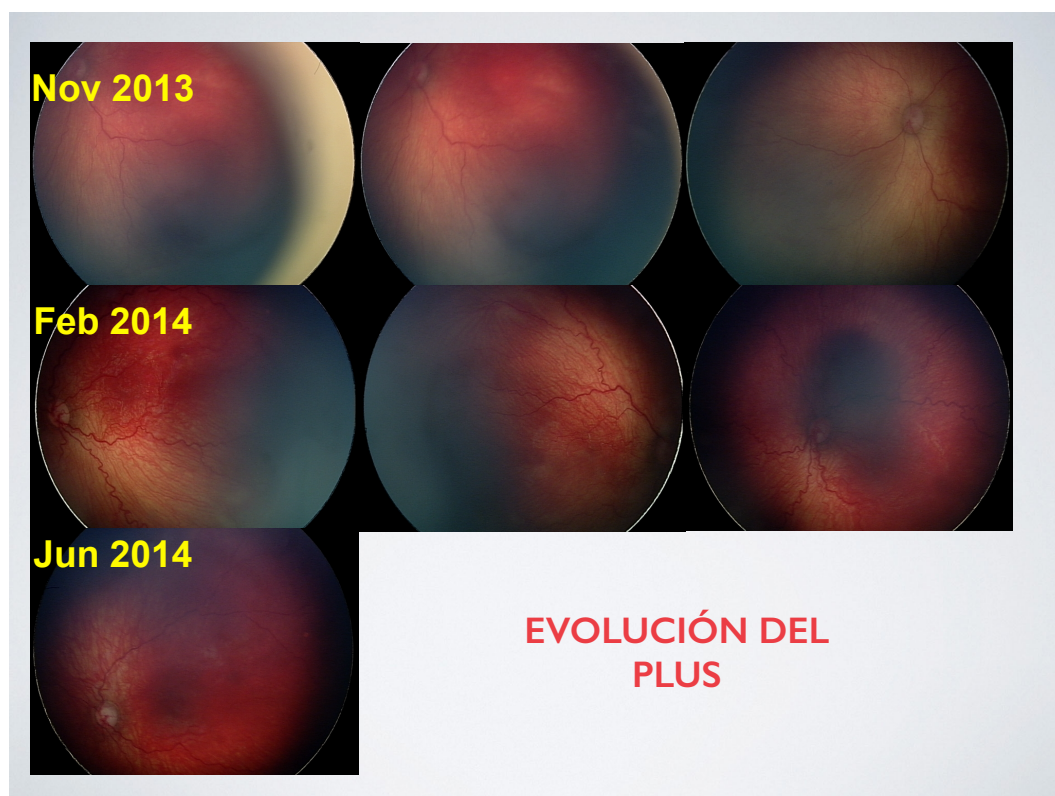


Figura 25: Paciente 9. Evolución de enfermedad plus por retinografía.

Se observa como en noviembre de 2013 13, un mes tras el tratamiento, no hay enfermedad plus. Sin embargo, a los dos meses se observa un aumento de la tortuosidad sobre todo en polo posterior. Tras no realizar ninguna intervención en Junio 2014 esta tortuosidad y congestión vascular tan llamativa desaparece.

4.3.4 Fenómenos vasculares asociados a la regresión

Durante el estudio registramos la evolución de la retinopatía tras el tratamiento. Observamos dos tipos de fenómenos vasculares.

- Hemorragias: Las hemorragias se producen en las crestas y se caracterizan por tener una forma cupuliforme con ápice blanquecino. Las hemorragias se produjeron en 9 casos (25 % de los pacientes). Las hemorragias aparecen en un rango de tiempo que oscila desde los 7 días hasta los 83 días postratamiento. La media de aparición de las hemorragias fue de 33,3 días y la duración media de las misma fue de 37,43 días.

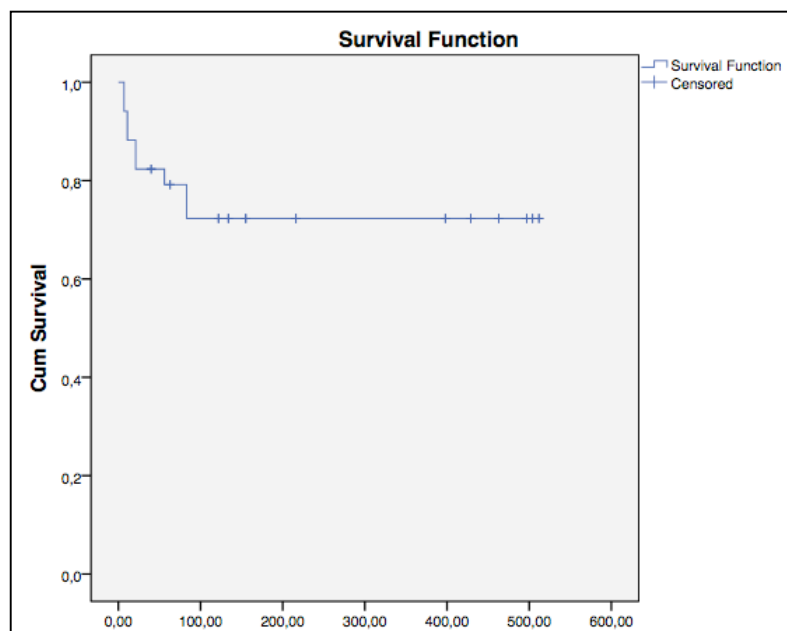


Figura 26: Probabilidad de sufrir hemorragia según el tiempo tras el tratamiento

Como observamos en la grafica la probabilidad de presentar hemorragias es mayor por debajo de los 100 días donde hay un 27,7% de probabilidad de tener una hemorragia y esta proporción se mantiene durante el tiempo de seguimiento.

- Shunts:

Los shunt se caracterizan por ser conexiones vasculares anómalas entre la vascularización arterial y venosa. La aparición de estos shunts suele ser circunferencial comenzando en el borde anterior de la retinopatía. En nuestros

paciente se produjo la aparición de shunts en un 47,1% de los casos ($n=18/34$). En los casos en los que se produjeron shunts, estos se describen por primera vez a una media de 56,29 días tras el tratamiento.

Mediante el análisis de supervivencia, podemos observar que la media en días hasta aparición de los shunts fue de $266,05 \pm 37,65$ días desde el tratamiento. A largo plazo se observa que la probabilidad de presentar shunts es de un 60% a partir de los 330 días.

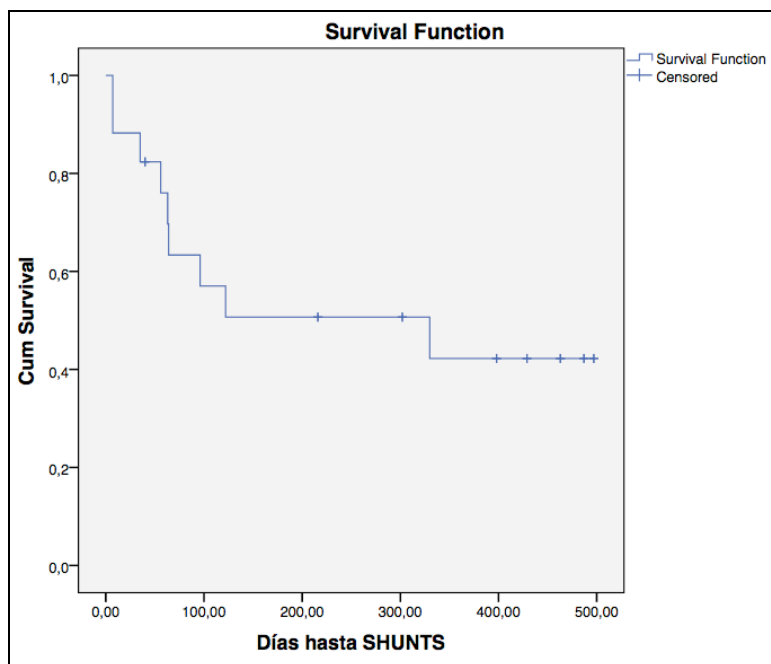


Figura 27: Probabilidad de shunts en función del tiempo desde el tratamiento.

4.3.5 Efectos secundarios

No se describieron efectos secundarios sistémicos durante todo el tiempo de seguimiento. Tampoco se describieron efectos secundarios locales tales como glaucoma agudo, hemorragias vítreas o desprendimientos de retina.

Hemos registrado en 3 pacientes unas zonas focales blanquecinas en la retina. Las lesiones aparecieron desde los 2 hasta los 8 meses tras el BIV.

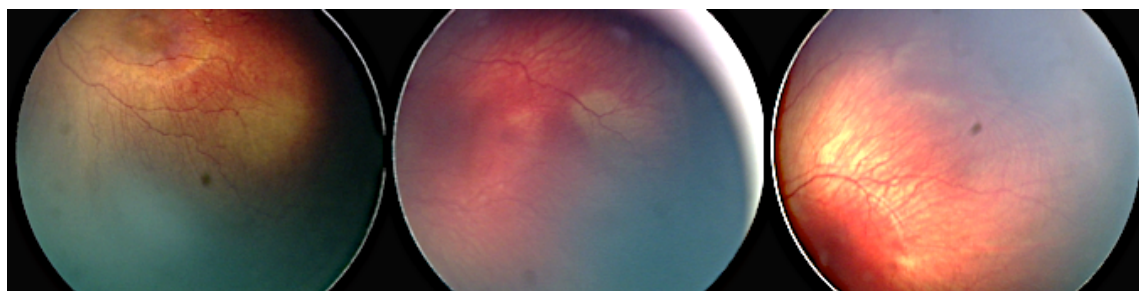


Figura 28: Lesiones blanquecinas dispersas retinianas. Por orden de izquierda a derecha: Paciente 14, 17 y 13.

4.4 Resultados estructurales

Los resultados anatómicos que se obtuvieron en el estudio fueron buenos en el 77,77% de los casos con vascularización completa y sin secuelas anatómicas descritas. En los 6 casos restantes el resultado se definió como regular. Estos datos no son reales porque 2 ojos fueron éxitos con seguimiento de 9 semanas, dos ojos fueron pérdida de seguimiento. El último caso con resultado regular tiene un seguimiento muy corto, 5,71 semanas postratamiento (paciente 18) por lo asumimos el mal resultado a su corto seguimiento.

No se produjo ningún casos de DRT, ectopia macular o pliegue macular. En 12 casos había una tortuosidad vascular manifiesta en la última visita 33,3% de los casos.

4.5 Vascularización

La siguiente variable que considerábamos éxito era el logro de la vascularización retiniana completa.

La vascularización se produjo en 28 casos 77,78% de los casos. En los casos en que se produjo la vascularización, esta se alcanzó a una media de 29,41 semanas tras el tratamiento y a una edad gestacional media de 66,43 semanas.

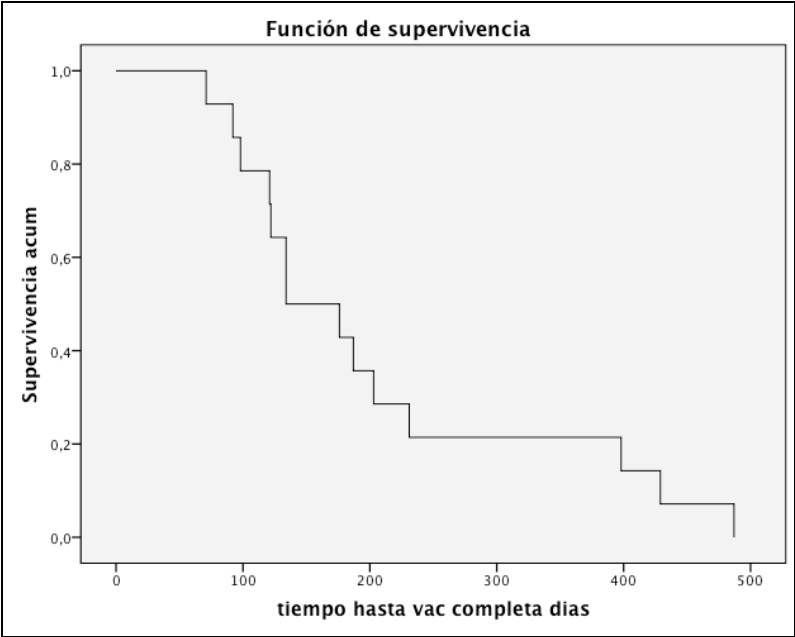


Figura 29: Probabilidad de vascularización durante el tiempo de seguimiento.

En la gráfica (figura 29), podemos observar como la mediana de la vascularización completa se alcanza a los 134 días± 23,81 (19,14 semanas) tras el tratamiento.

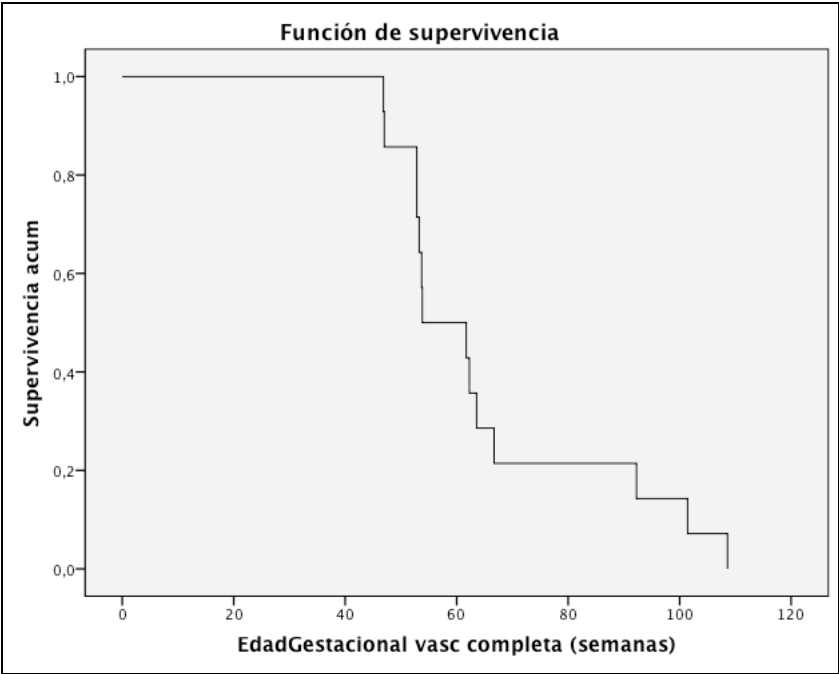


Figura 30: Probabilidad de vascularización según edad gestacional.

Teniendo en cuenta la edad gestacional como medida del tiempo, mediante el análisis de la supervivencia obtenemos que la edad gestacional mediana para alcanzar la

vascularización completa es 53,85 semanas de EG (mínimo 43,47- máximo 64,22).

En esta serie hay 8 ojos en los que no se produjo la vascularización completa: las 2 pérdidas del estudio (n=4) y 3 pacientes más.

Tabla 6: Características de los pacientes que no han alcanzado la vascularización completa

ID	ROP inicial Zona Grado Plus	Vascularización última revisión	EG última revisión	Tiempo seguimiento (semanas)
13	II 3 Moderado	Zona II anterior	64,42	30,86
16	II 3 Leve	Zona III	54,99	22,14
18	III 3 Leve	Zona III	41,71	5,71

4.6 Resultados funcionales

4.6.1 Resultados refractivos.

El valor medio de la esfera bajo cicloplegia fue de $2,3 \pm 2,26$ D con un equivalente esférico medio de 1,85 D.

Según la clasificación de los pacientes en función del valor refractivo obtuvimos un mayor porcentaje de hipermetropía, en un 44,4% de los casos.

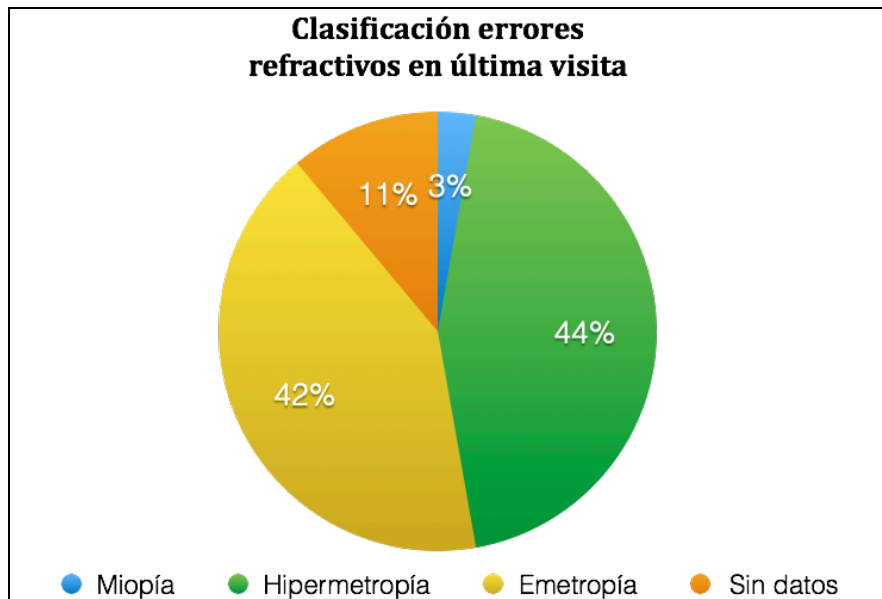


Figura 31: Resultados refractivos en última visita según la esfera

4.6.2 Estrabismo

El porcentaje de pacientes con estrabismo en la última visita fue de 27,78% (n = 5).

4.7 Relación variables

4.7.1 Probabilidad de éxito

La tasa de éxito fue del 100% en nuestra serie, por lo que no corresponde realizar el análisis de éxito según distintas variables como EG, Zona o grado de la ROP con la probabilidad de éxito.

4.7.2 Vascularización completa

Tiempo hasta vascularización completa según el patrón de regresión

La mediana de días hasta vascularización completa fue de 176 días en los casos de regresión parcial y de 134 en los casos de regresión completa sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa $p=0,6$ ($p > 0,05$).

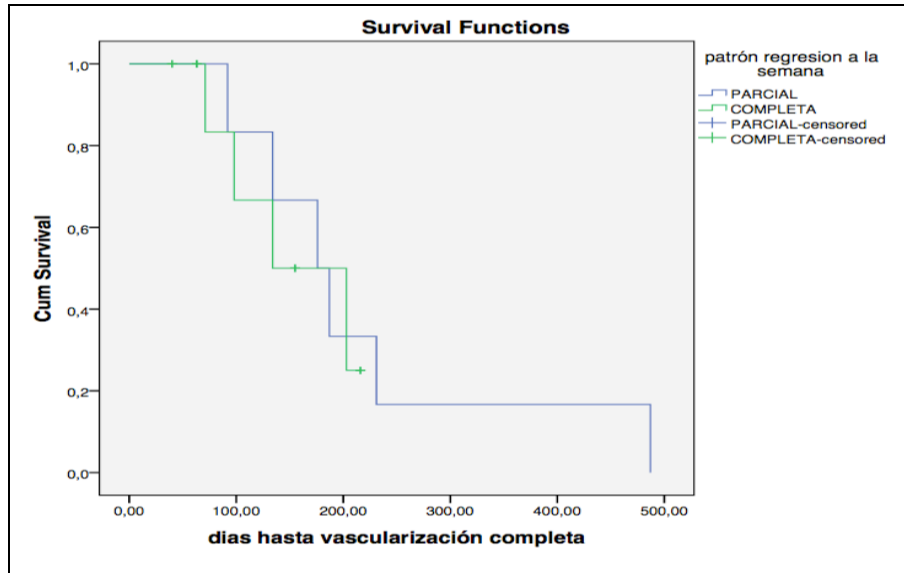


Figura 32: Probabilidad de vascularización completa según patrón de regresión.

EG y vascularización completa:

Impresiona que a menor edad gestacional menos días para vascularización completa aunque esta diferencia no alcanzó la significancia $p=0,052$.

Grado y Vascularización completa:

Se analizó si el grado influía en los días hasta alcanzar la vascularización completa. Observando una diferencia estadísticamente significativa (A mayor grado, más días en alcanzar la vascularización completa).

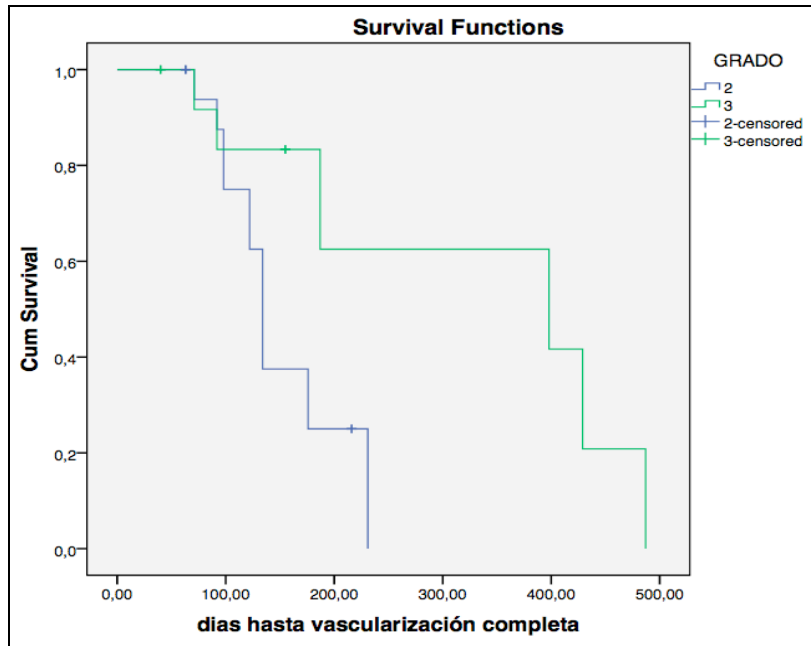


Figura 33: Probabilidad de vascularización completa según el grado de la ROP.

Como se observa en la gráfica, la mediana en días hasta alcanzar la vascularización completa fue de 134 días en los casos de grado 2, mientras que en el grado 3, los pacientes tardaron una mediana de 398 días en alcanzar la vascularización completa $p=0,006$ ($p<0,05$).

No se encontraron diferencia significativas entre la zona de la ROP y los días hasta alcanzar la vascularización completa.

4.7.3 Factores asociados con la aparición de shunts y hemorragias

Hemorragias: Se compararon los días hasta aparición de las hemorragias, según el patrón de regresión observándose una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,001$).

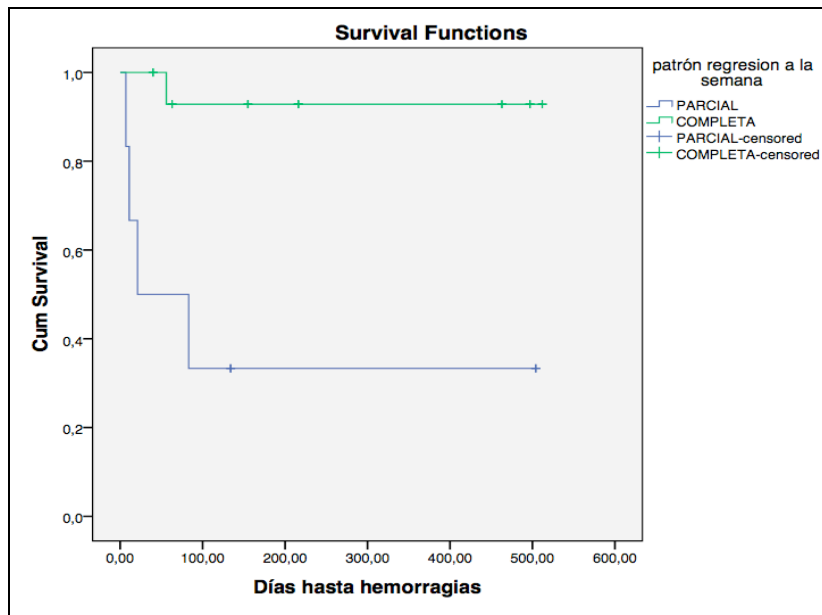


Figura 34: Probabilidad de vascularización completa según el patrón de regresión a la semana

En la gráfica (figura 34), observamos como en los casos con regresión parcial existe una mayor probabilidad de tener una hemorragia, y como se explicó anteriormente, la probabilidad de hemorragia es mayor en los primeros 100 días. Por otra parte los casos de regresión completa tiene una menor probabilidad de hemorragias, pero en los casos que se produce, también es dentro de los primeros 100 días.

Shunts: Se comparó la aparición de shunts con el tipo de regresión, no encontrando diferencias estadísticamente significativas (figura 35) ($p=0,6$).

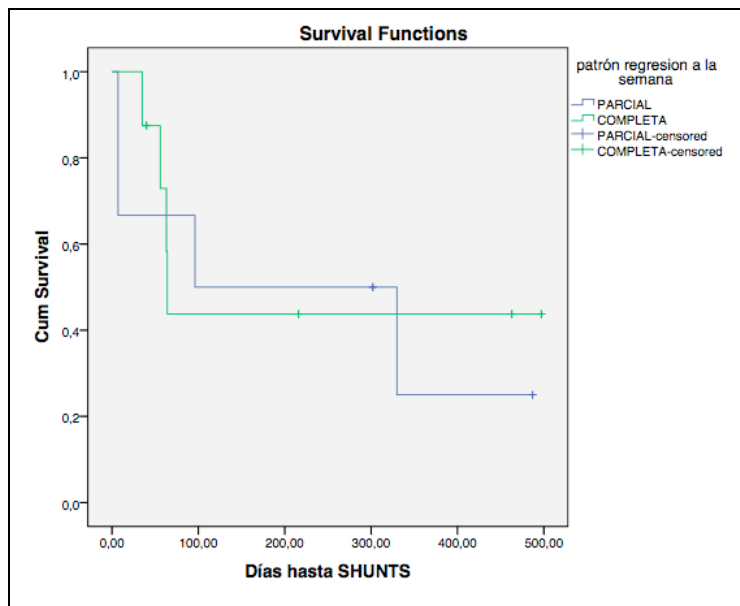


Figura 35: Probabilidad de shunts en función del patrón de regresión

4.7.4 Patrones de regresión

Se comparó la zona de la retinopatía con el patrón de regresión a la semana, pero no hubo correlación estadísticamente significativa. De igual forma, la diferencia de grado no presentó distinto patrón de regresión.

4.7.5 Resultado refractivos según características de la muestra

No se encontraron diferencias significativas entre la EG, el grado ni la zona de retinopatía con los grupos refractivos anteriormente descritos. De la misma forma, no hubo diferencias en el status refractivo según el patrón de regresión presentado por los pacientes.

5 - Discusión

5.1 Características de la muestra e indicación de tratamiento.

Las características de nuestra muestra son similares a otra series como la de los autores, Tahin (Turquía) y Wu (Taiwán) (Ver tabla 7). Si comparamos el PN y la EG al nacimiento observaremos como nuestra serie es de mayor EG y de mayor PN comparadas con el BEATROP y otra series procedentes de EEUU.

Tabla 7: Resumen de los distintos estudios sobre BIV en ROP

	Tiempo	Met	N	ROP	EG (sem) Peso (g)	Recurrencia	Seg (Meses)
Mintz-Hittner 2011(22)	Prospectivo Multicéntrico	Beva Vs laser	300	U	24,37 660	I: 4% A; 20% L II: 5%A 12%L	4,87
Wu WC 2013 (181)	Retrospectivo Multicéntrico	Beva	162	P	26,3 930,1	9%	13,7
Sahin A 2013 (206)	Retrospectivo	Beva	34	P	28,44 1151	1 caso (umbral)	9,5
Harder BC, 2014 (178)	Retrospectivo	Beva *(0,37 5mg)	57	P	25,1 630	1 caso	4,2
Hwang C 2015 (207)	Retrospectivo	Beva Vs láser	54	P	24,2 668	19% A 20% L p>0,05	21,7 A 34,5 L
Presente estudio 2015	Retrospectivo	Beva	36	P	25,28 854,61	0	10,37

Las características de la ROP también varían. Como explicamos en la introducción, el BEATROP solo incluyó a un subgrupo de pacientes con ROP tipo I para tratamiento, sin embargo no incluyó a pacientes con ROP grado 2,3 en Zona II anterior o posterior. Nuestro estudio es el único hasta la fecha que tiene un 69,4% de pacientes con ROP en zona II anterior. Además en nuestra serie no hubo ningún caso con ROP en zona I, posiblemente por las características intrínsecas de la muestra.

5.2 Resultados anatómicos.

El uso de BIV en el tratamiento de la ROP supone un cambio de paradigma del tratamiento de la enfermedad. Los resultados del BEATROP resultaron alentadores en el tratamiento de la ROP en estadio umbral para la zona I, disminuyendo las recurrencias de un 26% en el caso del láser a un 6% en el grupo tratado con Bevacizumab. Este resultado fue estadísticamente significativo. En el caso de la zona II, la tasa de recurrencias de la ROP también fue menor en el grupo de Bevacizumab (5%) frente al láser (12%) aunque esta diferencia no alcanzó la significancia estadística requerida $p > 0,05$. (22)

Una de las principales críticas a este estudio fue el cambio de variable principal a mitad del estudio. La variable principal pasó de ser de éxito, como ausencia de recurrencia en zona I o II, antes de la semana 54 de EG, a la variable definida como, recurrencia que precisara tratamiento antes de la semana 54. Este cambio en la metodología del trabajo 20 meses después de la incorporación del primer paciente pudo haber sido provocado por resultados menos favorecedores para el grupo del Bevacizumab. (208) Sin embargo, desde 2011, otros estudios han corroborado los buenos resultados del Bevacizumab en el tratamiento umbral.

Como vemos en la tabla las tasas de recurrencia varían desde el BEATROP hasta series más pequeñas incluidas la nuestra.

En el casos de Hwang y cols utilizaron un grupo estudio de Bevacizumab mientras que el grupo control de PFC, fue una serie emparejada histórica. En grupo de Bevacizumab experimentó 3 casos de recurrencias mientras que en el grupo tratado con laser sólo se produjo 1 caso ($p > 0,05$). No obstante la evolución de las recurrencias tras BIV tuvo un desenlace anatómico favorable mientras que en el caso postlaser, la retina evolucionó a una fibrosis grave con desprendimiento de retina traccional.

En nuestro trabajo la tasa de éxito ha sido del 100%, ningún paciente requirió retratamiento durante ningún punto del tiempo de seguimiento. Nuestra serie está formada por un 100% de ROP en zona II, lo que difiere con respecto al BEATROP en que solo trataron ROP en zona II posterior.

La indicación preumbral tipo I fue adoptada en nuestro servicio tras el estudio ETROP. Según algunos autores en la incorporación de la indicación preumbral tipo I a la práctica clínica, el ratio ojo salvado vs niños innecesariamente tratados sería de 1:10. Este hecho, sumado al incremento en las complicaciones respiratoria en el grupo de tratamiento temprano, pondría en muchos casos en duda la indicación temprana del tratamiento. (209) Pese a que faltan estudios comparativos de seguridad, la aplicación de BIV no requiere anestesia general por lo que a priori, permitiría tratar niños más pequeños sin la correspondiente comorbilidad respiratoria.

Durante el estudio ETROP, la tasa de resultados anatómicos desfavorables con la indicación temprana bajo de 15,6% en el grupo del tratamiento convencional, a un 9% en el grupo de la indicación temprana. (157) En nuestra serie, la tasa de resultados anatómicos desfavorables fue del 0% lo que va en consonancia con estudios previos al respecto.

Tabla 8: Resultados anatómicos desfavorables en los estudios

Autor	Estudio	Año	n (ojos)	Resultado anatómico desfavorable (Avastin)	Resultado anatómico desfavorable (laser)	Tiempo seguimiento (meses)
Mintz-Hittner BEATROP (22)	Prospectivo	2011	140 BIV 146 PFC	2,14% n= 1 Ectopia macular n= 2 DRT	16% n= 22 ectopia macular n= 2 DRT	4,87
Hwang C (207)	Retrospectivo	2015	54 22 BIV 32 PFC	0%	16% ectopia macular 1% desprendimiento traccional	24,2 A 24,8 L

Tesis 2015	Retrospectivo	2015	36	0%	-	10,37
-----------------------	---------------	------	----	----	---	-------

BIV: Bevacizumab intravítreo; PFC: Panfotocoagulación con láser; DRT: Desprendimiento de retina traccional

La regresión de la ROP tras el BIV parece suceder de forma acelerada en menos de una semana, así como la enfermedad plus. En nuestra serie, la mediana de días hasta regresión completa de la ROP fue de 7 días. En un 44,4% de los casos la regresión fue completa en la primera semana, mientras que en 33,3% restante, se produjo de forma parcial y tardó en regresar completamente una media de 21 días. La enfermedad plus también sufrió una regresión rápida. En el momento preumbral un 84,2% de los ojos presentaba enfermedad plus leve o moderada. Después de 7 días tras el BIV, sólo en el 17% de los paciente persistía cierto grado de enfermedad plus.

Según nuestro estudio, la regresión completa de la retinopatía a la semana se relacionó con un menor tiempo hasta completar la vascularización, 134 días. Mientras que los casos con regresión parcial requirieron una mediana de 176 días hasta completar la vascularización. Esta diferencia en los patrones de regresión no ha sido descrita hasta el día de hoy en la literatura.

Desconocemos cuales son los factores determinante para definir qué tipo de regresión va a experimentar la proliferación fibrovascular, por lo que se requieren más estudios que además de la tasa final de recurrencias, estudien qué eventos tienen lugar durante ese proceso, para definir si existen factores que puedan predecir la progresión de la proliferación fibrovascular.

Los casos de regresión parcial, se relacionaron con mayor frecuencia de hemorragias en la zona de la proliferación fibrovascular. Nuestra hipótesis es que esas hemorragias son un reflejo del colapso isquémico de la proliferación, lo que se produciría en casos de grados más avanzados, pero nuestro estudio ha sido incapaz de demostrarlo.

El uso del Ranibizumab intravítreo (RIV) también ha demostrado efectividad en el tratamiento de la retinopatía del prematuro. Al igual que con el BIV, la regresión tras el RIV se produce de forma acelerada. Al estudiar una serie de casos con AGF tras el tratamiento de RIV, observaron que la ROP regresó en una media de 7 días, y que la enfermedad plus se resolvía tan solo 48 horas tras el tratamiento. (210)

Algunos estudios, han mostrado mayor tasa de recurrencias comparado con el BIV. (211-213) Las recurrencias con Ranibizumab se produjeron antes que lo descrito según el BEATROP, lo que, según los autores se explicaría por la menor vida media del Ranibizumab. (213) En un estudio reciente con 73 ojos, no hubo diferencias significativas entre el grupo tratado con BIV con respecto al grupo tratado con RIV. (214)

5.3 Recurrencia

Uno de los principales problemas del tratamiento con BIV es que las recurrencias en la retinopatía se producen de forma más tardía. Se han descritos casos de recurrencias de la enfermedad tras el Bevacizumab a los 4 meses tras el tratamiento. (184) Se estima que la edad gestacional media en casos de recurrencia de la ROP es de 49,3 semanas, con un tiempo medio desde la inyección de 14 ,4 semanas (mín. 4 semanas, máx. 35 semanas). (176)

En el BEATROP, el tiempo hasta recurrencia varió considerablemente del Bevacizumab al laser, con un tiempo medio hasta recurrencia de 19.2 ± 8.6 semanas y 6.4 ± 6.7 semanas respectivamente para los ojos en zona I. De la misma forma la edad de tratamiento fue de 34.5 ± 1.4 semanas para el grupo Bevacizumab y de 33.7 ± 1.6 semanas en el grupo del láser. Esto es importante teniendo en cuenta que si consideramos 1DS sobre la media, un paciente tratado en la semana 35,9, no recurriría hasta pasada 27,8 semanas

desde el tratamiento, es decir la semana 63,7 de EG, lo que excede en 13,7 semanas el tiempo límite del BEATROP. Si consideráramos 2 DS, la recurrencia se produciría en la semana 72,3 de EG, 18,3 semanas tras el tiempo límite. De hecho, el 47,7% (2DS) de las recurrencias se producirían después de la semana 54 de EG. (208)

Otro factor a tener en cuenta, es la forma de recurrencia. Según Hu et al, la recurrencia se produce de forma insidiosa, típicamente posterior a la retinopatía o cerca del borde posterior de la retinopatía original con una apariencia blanquecina, poco vascularizada sin elementos fibrosos, similar a los APROP. Por lo que su reconocimiento se hace mas complicado. Además, la ausencia de las cicatrices coriorretinianas del laser, disminuye la tendencia de la retina a permanecer aplicada cuando se produce la contracción de los complejos fibrovasculares, modificando el patrón y tiempo para desarrollar un desprendimiento. (176)

Una de las hipótesis que explicaría las recurrencias tardía es que la inyección intravítrea de Bevacizumab fuera capaz de neutralizar el VEGF de la cavidad vítrea, pero no consiguiera inhibir la producción continúa de VEGF en zonas avasculares. De esta forma, la retina periférica, aparentemente normovascularizada tras el BIV, continuaría hipoperfundida y seguiría siendo una fuente productora de VEGF. (215) Existen dos casos en la literatura en que aparece un segundo complejo de ROP grado 3 anterior a la proliferación original que había regresado, dos meses tras la inyección del BIV. Este raro evento de múltiples crestas indicaría que estímulo angiogénico de la ROP recurre cuando el efecto antiVEGF del BIV disminuye. (216,217)

Es muy importante observar que nuestra serie, presenta uno de los mayores tiempos de seguimiento descritos hasta el momento con una media de 41,49 semanas (10,36 meses) y con un rango que oscila desde las 5,71 hasta 73,14 semanas tras el tratamiento. Durante este tiempo no se han producido recurrencias. Ningún paciente ha

desarrollado ninguna secuela anatómica como ectopia o pliegue macular, y se ha producido un resultado estructural bueno (aquel con vascularización completa) en el 77% de los casos (N=28).

Dentro de nuestra serie, no se ha producido ninguna recurrencia, pero sí que existen casos en los que se ha producido un rebote de la enfermedad plus, no descrito hasta ahora en la literatura. Este efecto rebote de la enfermedad plus no se acompañó de una reactivación paralela de la retinopatía sino que parecen eventos independientes. En estos casos no se realizó ningún procedimiento y 3 meses más tarde la tortuosidad y congestión volvió a su valor basal. La hipótesis que podría explicar este fenómeno es que se estima que la molécula de Anti-VEGF dura aproximadamente 2 meses en la circulación sistémica del prematuro, por lo que al disminuir sus niveles se produciría un empeoramiento transitorio de la vasculatura retiniana hasta que posteriormente se alcanzara un equilibrio entre los distintos estímulos. (182) Este fenómeno va en consonancia con los estudios previos en modelos animales en que vieron que se producía una disminución de la enfermedad plus tras la inyección de anticuerpo contra el VEGF. En este caso específicamente el VEGF₁₆₄. (49)

5.4 Resultados funcionales

Como comentamos en la introducción, la miopía es otro de los grandes problemas de la prematuridad.

Estudios previos han determinado la prevalencia de los defectos refractivos en pacientes con ROP y sin ella. (218-220)

Según el CRYO-ROP, la prevalencia de miopía en niños de menos de 1250 g y no tratados mediante crioterapia era de un 20% y un 4,6 % de miopía grave (ES > 5D). (221) Esta prevalencia de miopía aumenta en los casos en que se producía una ablación

periférica comparado con los casos en que había una regresión espontánea de la retinopatía. Los resultados a los 3 años de ETROP han señalado que el 70 % de los ojos con estadio pre-umbral de alto riesgo desarrollaba miopía en la infancia y que la prevalencia de la miopía alta (≥ 5 D), aumentaría durante los tres primeros años. Este estudio ha demostrado que la aplicación precoz del tratamiento en el estadio pre-umbral de alto riesgo (Tipo I) no inducía una mayor prevalencia de la miopía comparándolo con los ojos tratados convencionalmente. (61,222)

Los resultados refractivos del BIV comparado con la crioterapia y el laser se muestran a continuación en la tabla 9.

Tabla 9: Resultados refractivos según los diversos estudios

Autor	Año	País	Nº ojos	Tratamiento	Edad (años)	ES (D)	Miopía (%)	Alta miopía (%)
Algawi (223)	1994	RU	25	Crioterapia	1	-3,51	92,8	32
Quinn (224)	1998	EEUU	128	Crioterapia	3,5	ND	82,9	42,6
Sahni (225)	2005	RU	40	Crioterapia	3	-6,5	NA	52,5
Sahni (225)	2005	RU	81	Láser	3	-2,43	NA	29,6
Dhawan (226)	2008	India	184	Láser	2	-4,71	80,4	31,5
Axel-Siegel (227)	2008	Israel	134	Láser	2,9	-1,5	55,2	23,9
Harder (228)	2012	Alemania	12	BIV	0,88	0,64	NA	NA
Martinez-Castellano (172)	2013	Méjico	9	BIV	2	-1	55,6	11,1
Harder (229)	2013	Alemania	23	BIV	1	-0,98	NA	17
Chen (174)	2013	Taiwan	40	BIV	2	-2,40	47,5	10
Tesis 2015	2015	España	32	BIV	0,78	1,85	3%	0%

Como se observa en la tabla, con la incorporación del BIV en el tratamiento de la

ROP, la tasa de miopía ha descendido considerablemente así como el equivalente esférico medio. Nuestra serie, con 34 ojos, es ligeramente más hipermetrope que las publicadas, y esto se explicaría por la menor edad de nuestros pacientes , al igual que en la serie israelí.

El BEATROP también publicó los resultados refractivos a dos años desde el tratamiento y los clasificó según la zona de la ROP. Tanto en zona I como en zona II los valores de equivalente esférico medio fueron menores en el grupo del BIV con respecto al laser: -1,34D frente a -7,34 en el grupo del laser en zona I; y -0,63 frente -5,20 en la zona II. Además observaron como en el grupo del BIV, las tasas de miopía fueron similares a las del grupo con regresión espontánea de ROP en el ETROP. (61,222) Según este trabajo de Geloneck, la tasa de miopía dentro del grupo tratado con BIV no presentó diferencias estadísticamente significativas entre la zona I y la zona II, por lo que plantean que la severidad de la ROP de forma aislada, no sería el factor determinante para la aparición de miopía. Otro dato importante es que en el brazo de tratamiento del BIV, los casos con recurrencias tratados con láser, presentaron más miopía que los casos cuyas recurrencias se trataron con BIV. Además el número de impactos de laser también estaba directamente relacionado con la severidad de la miopía. (173)

La miopía de la prematuridad con o sin ROP se caracteriza por ser no axial, y se relaciona con una curvatura alta de la córnea, una cámara anterior plana y un engrosamiento del cristalino. Se cree que se produce por una detención del desarrollo del polo anterior del ojo, producido por distintos factores. (230)

Según estas teorías, la principal implicación del laser en la génesis de la miopía de la ROP es la destrucción de la retina periférica. De acuerdo con esta teoría, el BIV produciría menos disrupción de las estructuras retinianas y permitiría la vascularización completa, lo que explicaría la menor tasa de miopía descrita con este tratamiento. A pesar de ello existen casos descritos en la literatura con grandes errores refractivos tras el Bevacizumab, aunque en esos casos la miopía que se produjo fue axial , por lo que probablemente esté mas relacionada con factores genéticos más que con el BIV. (231)

Estrabismo

La tasa de estrabismo en nuestra serie fue de 22,2% de los pacientes. Se estima que a los 5-10 años la tasa de estrabismo en pacientes con regresión espontánea de la ROP es en torno a un 30-51% según los grupos. (58) El factor más implicado con la prevalencia del estrabismo es la hemorragia intraventricular. En los casos de pacientes con hemorragia grado III y IV la prevalencia de estrabismo fue del 100%. (63)

En nuestra serie no registramos la comorbilidad neonatal por lo que no podemos relacionar los datos.

5.5 Vascularización

Una de las características más importante del uso de BIV es que en teoría la vascularización de la retina progresa hacia la periferia. Los resultados de los distintos estudios publicados hasta ahora difieren al respecto.

Tabla 10: Vascularización completa en los estudios

Autor	Año	n	Vascularización completa (%)	Tiempo hasta vascularización completa (días)	Tiempo de seguimiento (semanas)
Mintz-Hittner, BEATROP (22)	2011	300	100%	-	19,5
Wu WC (232)	2011	49	90%	-	37,8
Sahin A (206)	2013	30	100%	136±26,6	40,71
Tahija S (180)	2014	20	55% *	-	259
Tesis 2015	2015	36	77,8%	134± 23,81	41,49

En nuestra serie se alcanzó la vascularización completa a una mediana de 134 días \pm 23,81 (19,14 semanas) tras el tratamiento, y a una EG mediana de 53,85 semanas.

En los casos de nuestro estudio en que no se produjo la vascularización completa, coincide que son grado 3 de retinopatía que como mostramos en la sección de resultados, tardan más en alcanzar la vascularización completa.

Además el paciente número 18, como podemos observar, tenía una ROP grado 3 pero en la zona III, por lo que estrictamente no entraría dentro de los criterios de indicación preumbral. Puede que estos casos reaccionen de distinta forma.

El único autor que describe los días necesarios hasta la vascularización completa fue Sahin. En su serie obtiene un 100% de casos con vascularización completa a un tiempo medio de 136 \pm 26,6 días, valor muy similar al de nuestra serie con un tiempo de seguimiento muy parecido. (206) En el estudio de Tahija y cols, estudiaron la tasa de vascularización completa pero con la peculiaridad de que lo definieron por criterio angiográfico en vez de oftalmoscópico. (180) En este casos solo un 55 % de los casos alcanzó la vascularización completa y además, con el mayor tiempo de seguimiento disponible hasta el momento, por lo que probablemente en el resto de los casos se haya sobreestimado los casos en que se alcanzó la vascularización completa.

Al igual que lo que pasaba con los casos de recurrencia, el BEATROP tuvo un tiempo de seguimiento demasiado corto para que, en nuestra opinión pudieran desarrollarse los vasos de forma completa, más teniendo en cuenta que eran casos de retinopatía más grave que en nuestra serie. De acuerdo a otros estudios, el tiempo de seguimiento del BEATROP coincide con la mediana de tiempo hasta vascularización completa de nuestro estudio y del de Sahin, de tal forma que si extrapoláramos estos resultados, solo el 50% de los casos del BEATROP habrían conseguido la vascularización completa.

5.6 Papel de la angiografía en la ROP

La seguridad del uso de la angiografía fluoresceínica en niños prematuros ha sido establecida desde el año 2006. (233,234) Esta técnica ha permitido estudiar las características de la retinopatía y su respuesta al tratamiento con láser.

Previo al tratamiento, la retina del prematuro muestra zona hiperfluorescentes, compatibles con las dilataciones capilares, alteraciones con forma de palomita y los exudados algodonosos, así como áreas hipofluorescentes por las zonas con pérdidas de capilares. (177)

En el estudio de Viela y cols, describieron la aparición de ramificaciones vasculares anómalas en la unión de retina vascular y avascular. (235) Según el autor la extravasación de liquido en esta zona de vasos anómalos era un signo predictor de progresión de la ROP a estadios más avanzados.

La fotocoagulación con laser produce una ablación de la retina periférica, por lo que la angiografía sólo muestra las cicatrices coriorretinianas de la retina periférica. (236) Sin embargo, con la llegada del BIV, no se sabe qué pasa exactamente en la retina periférica tras la aplicación del tratamiento.

Pese a que tras el examen oftalmoscópico, en muchos estudios se habla de vascularización completa, como dijimos anteriormente parece que hay una sobrestimación de estos valores, dando como resultados un 45 % de los casos sin vascularización completa.

Tras el BIV, los primeros signos de regresión son aplanamiento de la retinopatía y la disminución de la tortuosidad vascular. Progresivamente avanzan pequeños vasos hacia la periferia, aunque en la zona de la antigua proliferación se producen unos shunts o “Loops” en un 70% de los casos. Existen casos en los que se produce con una fuga

perivascular en la zona de los shunts tras la aplicación del Bevacizumab. Se ha visto que se producía en torno a un 80% de los ojos, aunque su incidencia disminuía gradualmente y no estaba relacionada con una reactivación de la ROP. (179)

En nuestro trabajo, ya describimos la presencia de esos shunts o loops, que se produjeron en el 47,1 % de los casos. En muchos, se formó un vaso circunferencial en la zona de la antigua retinopatía, mientras que vasos muy finos avanzaban lentamente hacia periferia. Este vaso ya fue descrito por Katz y cols y posteriormente en la ICROP actualizada, en casos de APROP. (16)(237) En estudios angiográficos tras el uso BIV, el grupo de Lepore y cols lo denominaron “naked arterio-venous shunt”. Según los autores, más que una señal de revascularización, sería un residuo del antiguo complejo fibrovascular de esa zona.

Tras el periodo inicial de regresión de la retinopatía, la zona de retina vascularizada, tiene zonas con pérdida de capilares y ramificaciones vasculares anómalas. Las alteraciones maculares descritas (zonas hiperfluorescentes en polo posterior y ausencia de zona avascular foveal) previo al BIV, persistían de forma más frecuente en los casos de BIV comparado con el grupo del laser. (177)

5.7 Efectos secundarios

EL BIV ha demostrado ser relativamente eficaz y seguro en las series publicadas hasta el momento. Sin embargo, se han descrito distintos efectos secundarios atribuidos teóricamente al BIV. En la serie de Wu, se produjeron reacciones adversas como hemorragia prerretiniana o vítrea en un 8% de los casos con resolución espontánea. También describieron fenómenos transitorios de exudación vascular en un 4% de los casos. No hubo complicaciones mayores. (232)

Kusaca y cols describieron 3 casos en que 5-12 días tras el BIV, se produjo una contracción de todo el complejo fibrovascular de forma circunferencial con desprendimiento de retina traccional, sin embargo estos casos eran todos estadios muy avanzados de ROP. (20) La contracción de membranas fibrovasculares grandes (más de 6 horas de estadio 3) puede dar lugar a desprendimientos de retina. (238) Se cree que el desarrollo de estos desprendimientos traccionales se producen por una rápida involución neovascular con fibrosis y contracción de la hialoides en respuesta a la disminución brusca de los niveles de VEGF. (183)

Existen casos en que se han producido desprendimientos de retina traccionales (DRT), típicamente más tardíos que las reactivaciones tras el láser. En estos casos, el componente traccional está formado por una banda fibrosa sin componente vascular, a diferencia de los desprendimientos retinianos normales en la ROP. Los DRT se producirían a partir de restos de proliferación fibrovascular incompleta, que desarrollan lentamente un complejo traccional. (184,239)

Otros autores han descrito una reacción efusiva ciliocoroidea masiva, probablemente producida por una isquemia coroidea al reducir bruscamente los niveles de VEGF en un ojo con APROP. (240) También se ha descrito un caso de ruptura coroidea en un paciente tratado con PFC con láser seguido de BIV. (241)

En nuestra serie no se produjo ningún efecto secundario importante (endofalmitis, desprendimiento traccional, hemorragia vítrea, etc.). No hubo que realizar ningún caso de paracentesis tras la inyección como ocurre en cierto casos en que tras el BIV, se producía una obstrucción transitoria de la arteria central de la retina. (212)

Hemos observado zonas focales retinianas blanquecinas en 3 casos, registrados desde 2 meses a 7 meses tras la aplicación del BIV. Hasta la fecha, este hecho no ha sido reflejado por la literatura. Estas lesiones no se localizan en zona de antigua retinopatía ni

están asociadas a otras secuelas anatómicas. Sería necesario realizar un estudio angiográfico para localizar el daño y tratar de definir la causa.

5.8 Perfil de seguridad

El Bevacizumab ha sido ampliamente utilizado desde el año 2006 en el adulto. El tratamiento intravenoso con Bevacizumab incrementa el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e hipertensión. (242) En el caso del uso intravítreo de Bevacizumab, es muy complicado determinar la tasa de efectos adversos sistémicos pero existe una evidencia emergente de que aumentaría el riesgo de ictus hemorrágico. (243)

Una de las principales prioridades a la hora de tratar con BIV a los niños prematuros, son los posibles efectos sistémicos del mismo, sin embargo esto es muy difícil de determinar.

Existe cierta duda de si la terapia antiangiogénica pudiera alterar el desarrollo vascular normal de la retina. Estudios con animales han demostrado que una inyección única de un péptido recombinante VEGF165b, podría reducir la neovascularización prerretiniana, sin exacerbar la isquemia de la retina interna y que permitiría el desarrollo de una angiogénesis fisiológica sin interferir en el desarrollo de fotorreceptores u otras células del ojo (36,244,245).

En un estudio histopatológico tras una necropsia en un paciente con ROP tratado con Bevacizumab no observaron ningún signo inflamación, degeneración o necrosis tras el uso de BIV. (246)

Los primeros estudios de seguridad no mostraron ningún efecto sistémico atribuible al Bevacizumab. (21)

En el BEATROP no hubo estudio del perfil de seguridad, la tasa de mortalidad en el grupo del BIV fue superior al del laser, 6,6% Vs 2,6% respectivamente, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Según Mintz-Hittner se requieren 2800 pacientes para conseguir potencia estadística suficiente. La autora plantea que el Bevacizumab es una molécula grande, que en el vítreo del prematuro (altamente viscoso) sería muy raro que escapara a la circulación sistémica. (22)

EL VEGF es una molécula ubicua en el organismo y muy importante para el desarrollo de pulmón, riñones y cerebro. (247)

En el caso del adulto, se ha visto que la tras la inyección intravítrea de 1,5mg de Bevacizumab, la molécula tiene una vida media en circulación sanguínea de 9,82 días. (170) Los pacientes prematuros con ROP, tienen una barrera retiniana comprometida por lo que es esperable que pase más cantidad a la circulación sistémica. Se han descritos casos de regresión bilateral de la ROP tras la inyección intravítrea unilateral de 0,625 mg. (248)

Estudios en recién nacidos prematuros con ROP han demostrado que la molécula de Bevacizumab escapa desde el vítreo a la circulación sistémica y produce una inhibición de la molécula de VEG durante 8 semanas. Sin embargo no produce alteración en otros factores de crecimiento tales como VEGFR1, VEGFR2, eritropoyetina, TGFB1 e IGF 1. (182)

En el estudio de Sato y cols, observaron que existía una correlación negativa entre los niveles de Bevacizumab y VEGF tras la inyección de 0,25 y 0,5 mg de BIV. La diferencia en los niveles de Bevacizumab no fue significativa en ningún tiempo tras la inyección de 0,5 mg y 1 mg de BIV. (249)

Uno de los principales argumentos a favor del uso de Ranibizumab es que no escapa a la circulación sistémica en los estudios realizados en adultos, a diferencia del

Bevacizumab. (171) No obstante, se ha detectado supresión del VEGF sistémico en pacientes tras el uso de RIV hasta 3 semanas tras la inyección. El fracaso de la barrera hematorretiniana sería el responsable de esta diferencia en la disponibilidad del Ranibizumab entre adultos y prematuros. (250)

La dosificación idónea en la terapia antiangiogénica en la prematuridad está por determinar. En el caso del BEATROP, utilizaron una dosis relativamente alta, 0,625 mg de Bevacizumab, la mitad de la dosis utilizada en el adulto; teniendo en cuenta que el volumen vítreo en una recién nacido < de 34 semanas es menor (1,6ml Vs 4ml) y la superficie de la retina también (450mm² Vs 1240mm²) y su peso corporal es 1/50 el del adulto. Sears estimó que una dosis de 0,5- 1 mg de Bevacizumab es 10.000 veces mayor de la dosis necesaria para neutralizar la concentración máxima de VEGF. (251)

Recientemente, nuevos estudios han demostrado resultados beneficiosos con concentraciones inferiores de Bevacizumab 0,375 mg e incluso 0,125 mg de Bevacizumab (178,252). Se necesitan más estudios para determinar la dosis mínima eficaz de Bevacizumab para el tratamiento de la ROP. (253)

6 - Conclusiones

- 1.- El Bevacizumab intravítreo ha demostrado una gran eficacia en el tratamiento de la ROP tipo I (de alto riesgo) con excelentes resultados estructurales a corto-medio plazo.
- 2.- No se han producido efectos adversos locales ni sistémicos.
- 3.- El Bevacizumab intravítreo permite el desarrollo en la mayoría de los casos de vascularización completa.
- 4.- Existe una tendencia entre el patrón de regresión a la semana con el tiempo hasta vascularización completa
- 5.- El grado de la ROP se relaciona con el tiempo hasta vascularización completa.
- 6.- Los resultados refractivos con el Bevacizumab intravítreo producen menos miopización que las series con láser.

7 - Bibliografía

1. Flynn JT. Retinopathy of prematurity. En: Eichenbaum JW, Mamelock A, Mittle RN, Orellana J,. Treatment of retinopathy of prematurity. Chicago, Mosby-Year Book.1990:81-117.
2. Terry TL. Extreme Prematurity and Fibroblastic Overgrowth of Persistent Vascular Sheath Behind Each Crystalline Lens : I. Preliminary Report. Am J Ophthalmol. 1942;25:203-4.
3. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: III. Studies in development and regression of hyaloid artery and tunica vasculosa lentis. Am J Ophthalmol. 1942;25:1409-23.
4. Terry TL. Fibroblastic Overgrowth of Persistent Tunica Vasculosa Lentis in Infants Born Prematurely: II. Report of Cases-Clinical Aspects. Trans Am Ophthalmol Soc. 1942;40:262-84.
5. Reese AB, Payne F. Persistence and Hyperplasia of the Primary Vitreous: Tunica Vasculosa Lentis or Retrolental Fibroplasia. Trans Am Ophthalmol Soc. 1945;43:163-92.
6. Krause AC. Congenital encephalo-ophthalmic dysplasia. Arch Ophthalmol. 1946;36:387-44.
7. Owens WC, Owens EU. Retrolental Fibroplasia. Am J Public Health Nations Health. 1949;32:1-21.
8. Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants. Am J Ophthalmol. 1949;32:1-21.

9. Kinsey VE, Zacharias L. Retrolental fibroplasia; incidence in different localities in recent years and a correlation of the incidence with treatment given the infants. *J Am Med Assoc.* 1949;139:572–8.
10. Kinsey VE, Hemphill FM. Etiology of retrolental fibroplasia and preliminary report of cooperative study of retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol.* 1955;59:15–24.
11. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust.* 1951;2:48–50.
12. Bolton DPG, Cross KW. Further observations on cost of preventing retrolental fibroplasia. *Lancet.* 1974;303:445–8.
13. Finnström O, Olausson PO, Sedin G, et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. Incidence, mortality, morbidity and survival in relation to level of care. *Acta Paediatr.* 1997;86:503–11.
14. Garner A, Ben-Sira I, Deutman A. An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 1984;74:127–33.
15. Aaberg T. An International Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1987;105:906.
16. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:991–9.

17. Cyotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: Preliminary results. *Pediatrics*. 1988;81:697–706.
18. The early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. Revised indications for early treatment of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1684–96.
19. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, et al. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1727–30.
20. Kusaka S, Shima C, Wada K, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1450–5.
21. Quiroz-Mercado H, Martinez-Castellanos MA, Hernandez-Rojas ML, et al. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2008;28:19–25.
22. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364:603–15.
23. Blencowe H, Lawn JE, Vazquez T, et al. Preterm-associated visual impairment and estimates of retinopathy of prematurity at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res*. 2013;74:35–49.
24. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. Characteristics of infants with severe retinopathy of prematurity in countries with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. 2005;115:518–25.

25. Gilbert CE, Canovas R, Kocksch de Canovas R, et al. Causes of blindness and severe visual impairment in children in Chile. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36:326–33.
26. Zepeda-Romero LC, Barrera-de-Leon JC, Camacho-Choza C, et al. Retinopathy of prematurity as a major cause of severe visual impairment and blindness in children in schools for the blind in Guadalajara city, Mexico. *Br J Ophthalmol*. 2011;95:1502–5.
27. Gilbert C, Rahi J, Eckstein M, et al. Retinopathy of prematurity in middle-income countries. *Lancet*. 1997;350:12–4.
28. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020 — The Right to Sight. 2001;79:227–32.
29. Reynolds JD. The Management of Retinopathy of Prematurity. *Paediatr Drugs*. 2001;3:263–72.
30. Hughes S, Yang H, Chan-Ling T. Vascularization of the human fetal retina: roles of vasculogenesis and angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:1217–28.
31. Flynn JT, Chan-Ling T. Retinopathy of prematurity: two distinct mechanisms that underlie zone 1 and zone 2 disease. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:46–59.
32. Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res*. 2004;14:140–4.
33. Hellström A, Smith LEH, O D. Retinopathy of prematurity. *Lancet*. 1991;337:83–4.
34. Pierce EA, Avery RL, Foley ED, et al. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:905–9.

35. Hellstrom A, Engstrom E, Hard A, et al. Postnatal Serum Insulin-Like Growth Factor I Deficiency Is Associated With Retinopathy of Prematurity and Other Complications of Premature Birth. *Pediatrics*. 2003;112:1016–20.
36. Hellstrom A, Perruzzi C. Low IGF-I suppresses VEGF-survival signaling in retinal endothelial cells: direct correlation with clinical retinopathy of prematurity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:5804–8.
37. Ferrara N, Chen H, Davis-Smyth T, et al. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nat Med*. 1998;4:336–40.
38. Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R, et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest*. 1989;84:1470–8.
39. Holmes DIR, Zachary I. The vascular endothelial growth factor (VEGF) family: angiogenic factors in health and disease. *Genome Biol*. 2005;6:209.
40. Muller YA, Christinger HW, Keyt BA, et al. The crystal structure of vascular endothelial growth factor (VEGF) refined to 1.93 Å resolution: multiple copy flexibility and receptor binding. *Structure*. 1997;5:1325–38.
41. Vempati P, Popel AS, Mac Gabhann F. Extracellular regulation of VEGF: isoforms, proteolysis, and vascular patterning. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25:1–19.
42. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev*. 2004;56:549–80.
43. Byfield G, Budd S, Hartnett ME. The role of supplemental oxygen and JAK/STAT signaling in intravitreal neovascularization in a ROP rat model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3360–5.

44. Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res.* 2006;312:549–60.
45. Lip PL, Belgore F, Blann AD, et al. Plasma VEGF and soluble VEGF receptor FLT-1 in proliferative retinopathy: relationship to endothelial dysfunction and laser treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:2115–9.
46. McLeod DS, Taomoto M, Cao J, et al. Localization of VEGF receptor-2 (KDR/Flk-1) and effects of blocking it in oxygen-induced retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:474–82.
47. Budd S, Byfield G, Martiniuk D, et al. Reduction in endothelial tip cell filopodia corresponds to reduced intravitreal but not intraretinal vascularization in a model of ROP. *Exp Eye Res.* 2009;89:718–27.
48. McColm JR, Geisen P, Hartnett ME. VEGF isoforms and their expression after a single episode of hypoxia or repeated fluctuations between hyperoxia and hypoxia: relevance to clinical ROP. *Mol Vis.* 2004;10:512–20.
49. Hartnett M, Martiniuk D, Byfield G, et al. Neutralizing VEGF Decreases Tortuosity and Alters Endothelial Cell Division Orientation in Arterioles and Veins in a Rat Model of ROP: Relevance to Plus Disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:3107–14.
50. Langford K, Nicolaides K, Miell JP. Maternal and fetal insulin-like growth factors and their binding proteins in the second and third trimesters of human pregnancy. *Hum Reprod.* 1998;13:1389–93.
51. Hellström A, Carlsson B, Niklasson A, et al. IGF-I is critical for normal vascularization of the human retina. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3413–6.

52. Vanhaesebrouck S, Daniëls H, Moons L, et al Oxygen-induced retinopathy in mice: amplification by neonatal IGF-I deficit and attenuation by IGF-I administration. *Pediatr Res.* 2009;65:307–10.
53. Smith LEH. Through the eyes of a child: understanding retinopathy through ROP the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:5177–82.
54. Wang L, Shi P, Xu Z, et al. Up-regulation of VEGF by retinoic acid during hyperoxia prevents retinal neovascularization and retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:4276–87.
55. An international classification of retinopathy of prematurity. II. The classification of retinal detachment. The International Committee for the Classification of the Late Stages of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1987;105:906–12.
56. Repka MX, Palmer EA, Tung B. Involution of retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol.* 2000;118:645–9.
57. Park K, Hwang J, Choi M, et al. Retinal detachment of regressed retinopathy of prematurity in children aged 2 to 15 years. *Retina.* 2004;24:368–75.
58. Gallo J, Holmström G. Regressed retinopathy of prematurity and its sequelae in children aged 5-10 years. *Br J Ophthalmol.* 1991;75:527–31.
59. Kushner BJ. Strabismus and amblyopia associated with regressed retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:256–61.
60. Nissenkorn I, Yassur Y, Mashkowski D, et al. Myopia in premature babies with and without retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 1983;67:170–3.

61. Quinn GE, Dobson V, Davitt BB et al. Progression of myopia and high myopia in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study: Findings at 4 to 6 years of age. *J AAPOS*. 2013;17:124–8.
62. O'Connor a R, Wilson CM, Fielder A R. Ophthalmological problems associated with preterm birth. *Eye (Lond)*. 2007;21:1254–60.
63. Page MP, Schneeweiss S WH. Ocular Sequelae in Premature. *Pediatrics*. 1993;92:787–90.
64. Villegas V, Capó H, Cavuoto K. Foveal structure-function correlation in children with history of retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2014;158:508–12.
65. Madan A, Penn JS. Animal models of oxygen-induced retinopathy. *Front Biosci*. 2003;8:1030–43.
66. Brafman A, Mett I, Shafir M, et al. Inhibition of oxygen-induced retinopathy in RTP801-deficient mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:3796–805.
67. Shah VA, Yeo CL, Ling YLF, et al. Incidence, risk factors of retinopathy of prematurity among very low birth weight infants in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34:169–78.
68. Akkoyun I, Oto S, Yilmaz G, et al. Risk factors in the development of mild and severe retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2006;10:449–53.
69. Vallejos O, Ruhi FC. Factores de riesgo en la retinopatía del prematuro. *An Esp Pediatr*. 1997;47:172–6.
70. Peralta Calvo J. Retinopatía del prematuro. En: Fonseca A, Abelairas J, Rodríguez JM, Peralta J.: *Actualización en Cirugía Oftalmológica Pediátrica*. Tecnimedia;

2000:157-189.

71. Ashton N, Ward B, Serpell G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia; a preliminary report. *Br J Ophthalmol.* 1953;37:513-20.
72. Szewczyk TS. Retrolental fibroplasia; etiology and prophylaxis. *Am J Ophthalmol.* 1952;35:301-11.
73. Aranda J V, Sweet AY, Aranda V. Sustained hyperoxemia without cicatricial retrolental fibroplasia. *Pediatrics.* 1974;54:434-7.
74. Biglan AW, Brown DR, Reynolds JD, et al. Risk factors associated with retrolental fibroplasia. *Ophthalmology.* 1984;91:1504-11.
75. Gunn T, Easdown J, Outerbridge E, et al. Risk Factors in Retrolental Fibroplasia. *Pediatrics.* 1980;65:1096-100.
76. Kinsey VE, Arnold HJ, Kalina RE, et al. PaO₂ Levels and Retrolental Fibroplasia: A Report of the Cooperative Study. *Pediatrics.* 1977;60:655-68.
77. Flynn JT, Bancalari E, Bawol R, et al. Retinopathy of prematurity. A randomized, prospective trial of transcutaneous oxygen monitoring. *Ophthalmology.* 1987;94:630-8.
78. Schulman J, Jampol LM, Schwartz H. Peripheral proliferative retinopathy without oxygen therapy in a full-term infant. *Am J Ophthalmol.* 1980;90:509-14.
79. Kushner BJ, Gloeckner E. Retrolental fibroplasia in full-term infants without exposure to supplemental oxygen. *Am J Ophthalmol.* 1984;97:148-53.

80. Johns KJ, Johns JA, Feman SS, et al. Retinopathy of prematurity in infants with cyanotic congenital heart disease. *Am J Dis Child*. 1991;145:200–3.
81. Silverman W. Retinopathy of prematurity: oxygen dogma challenged. *Arch Dis Child*. 1982;57:731–3.
82. Michaelson IC, Herz N, Lewkowitz E, et al. Effect of increased oxygen on the development of the retinal vessels; an experimental study. *Br J Ophthalmol*. 1954;38:577–87.
83. Village EG. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), A Randomized, Controlled Trial. I: Primary Outcomes. *Pediatrics*. 2000;105:295–310.
84. Gaynon MW, Stevenson DK, Sunshine P et al. Supplemental oxygen may decrease progression of prethreshold disease. *J Perinatol*. 1997;17:434–8.
85. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010;362:1959–69.
86. Askie LM, Brocklehurst P, Darlow BA, et al. NeOProM: Neonatal Oxygenation Prospective Meta-analysis Collaboration study protocol. *BMC Pediatr*. 2011;11:6.
87. Saugstad OD, Aune D. Optimal oxygenation of extremely low birth weight infants: a meta-analysis and systematic review of the oxygen saturation target studies. *Neonatology*. 2014;105:55–63.
88. Hartnett M, Lane R. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2013;17:229–34.

89. Conde JC, Urcelay IE. Retinopatía de la prematuridad. Recomendaciones para la prevención, el cribado y el tratamiento. *An pediatría*. 2009;71:514–23.
90. Feke GT, Zuckerman R, Green GJ, et al. Response of human retinal blood flow to light and dark. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983;24:136–41.
91. Glass P, Avery GB, Subramanian KN, et al. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 1985;313:401–4.
92. Reynolds JD, Hardy RJ, Kennedy K et al. Lack of efficacy of light reduction in preventing retinopathy of prematurity. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1998;2:315.
93. Seiberth V, Linderkamp O, Knorz MC, et al. A controlled clinical trial of light and retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 1994;118:492–5.
94. Jorge EC, Jorge EN, El-Dib RP. Early light reduction for preventing retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Cochrane database Syst Rev*. 2013;8:CD000122.
95. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, et al. Oxygen toxicity in premature infants. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2002;181:60–7.
96. Owens WC, Owens EU. Retrolental fibroplasia in premature infants; studies on the prophylaxis of the disease; the use of alpha tocopheryl acetate. *Am J Ophthalmol*. 1949;32:1631–7.

97. Hittner HM, Rudolph AJ, Kretzer FL. Suppression of severe retinopathy of prematurity with vitamin E supplementation. Ultrastructural mechanism of clinical efficacy. *Ophthalmology*. 1984;91:1512–23.
98. Finer NN, Schindler RF, Grant G, et al. Effect of intramuscular vitamin E on frequency and severity of retrolental fibroplasia. A controlled trial. *Lancet*. 1982;1:1087–91.
99. Brion LP, Bell EF, Raghuveer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(4):CD003665.
100. Johnson L, Bowen FW, Abbasi S, et al. Relationship of prolonged pharmacologic serum levels of vitamin E to incidence of sepsis and necrotizing enterocolitis in infants with birth weight 1,500 grams or less. *Pediatrics*. 1985;75:619–38.
101. Helson L. The effect of intravenous vitamin E and menadiol sodium diphosphate on vitamin K dependent clotting factors. *Thromb Res*. 1984;35:11–8.
102. Speer ME, Blifeld C, Rudolph AJ, et al. Intraventricular hemorrhage and vitamin E in the very low-birth-weight infant: evidence for efficacy of early intramuscular vitamin E administration. *Pediatrics*. 1984;74:1107–12.
103. Gerdes J, Gerdes M, Beaumont E, et al. Health and neurodevelopmental outcome at 1-year adjusted age in 508 infants weighing 700 to 1100 grams who received prophylaxis with one versus three doses of synthetic surfactant. American Exosurf Neonatal Study Groups I and II. *J Pediatr*. 1995;126:26–32.
104. Rankin SJ, Tubman TR, Halliday HL, et al. Retinopathy of prematurity in surfactant treated infants. *Br J Ophthalmol*. 1992;76:202–4.

105. Kraybill EN, Bose CL, Corbet AJ, et al. Double-blind evaluation of developmental and health status to age 2 years of infants weighing 700 to 1350 grams treated prophylactically at birth with a single dose of synthetic surfactant or air placebo. *J Pediatr*. 1995;126:S33-42.
106. Kennedy J, Todd DA, Watts J, et al. Retinopathy of prematurity in infants less than 29 weeks' gestation: 3 1/2 years pre- and postsurfactant. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1997;34:289-92.
107. Hussain N, Clive J, Bhandari V. Current incidence of retinopathy of prematurity, 1989-1997. *Pediatrics*. 1999;104:1989-97.
108. Rotschild T, Nandgaonkar BN, Yu K, et al. Dexamethasone reduces oxygen induced retinopathy in a mouse model. *Pediatr Res*. 1999;46:94-100.
109. Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, et al. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1998;116:601-5.
110. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane database Syst Rev*. 2003;(1):CD001146.
111. Anceschi MM, Petrelli A, Zaccardo G, et al. Inositol and glucocorticoid in the development of lung stability in male and female rabbit fetuses. *Pediatr Res*. 1988;24:617-21.
112. Hallman M, Bry K, Hoppu K. Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1992;326:1233-9.

113. Howlett A, Ohlsson A. Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(3):CD000366.
114. Friedman CA, McVey J, Borne MJ, et al. Relationship between serum inositol concentration and development of retinopathy of prematurity: a prospective study. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2000;37:79–86.
115. Phelps D, Lakatos L, Watts J. D-Penicillamine for preventing retinopathy of prematurity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(9):CD001073.
116. Donato H, Vain N, Rendo P, et al. Effect of Early Versus Late Administration of Human Recombinant Erythropoietin on Transfusion Requirements in Premature Infants, Multicenter Trial. Pediatrics. 2000;105:1066–72.
117. McGregor ML, Bremer DL, Cole C, et al. Retinopathy of Prematurity and Oxygen Saturation > 94 % in Room Air: The High Oxygen Percentage in Retinopathy of Prematurity Study. Pediatrics. 2002;110:540–4.
118. Hirano K, Morinobu T, Kim H, et al. Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. Arch Dis 2001;84:188–93.
119. García-Arumí J. Retinopatía del prematuro. Retinopatía del prematuro . En: Armadá Maresca F, Fonseca Sandomingo A, Encinas Martín JL, et al.: Patología y cirugía de la mácula. MAC LINE; 2010:858.
120. Löfqvist C. Longitudinal postnatal weight and insulin-like growth factor I measurements in the prediction of retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 2006;124:1711–8.

121. Wu C, VanderVeen D. Longitudinal postnatal weight measurements for the prediction of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:443–7.
122. Stahl A, Chen J, Sapienza P, et al. Postnatal weight gain modifies severity and functional outcome of oxygen-induced proliferative retinopathy. *Am J Pathol*. 2010;177:2715–23.
123. Wu C, Löfqvist C, Smith LEH, et al. Importance of Early Postnatal Weight Gain for Normal Retinal Angiogenesis in Very Preterm Infants. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:992–9.
124. Binenbaum G. Algorithms for the Prediction of Retinopathy of Prematurity based upon Postnatal Weight Gain. *Clin Perinatol*. 2013;40:261–70.
125. Hellström A, Hård A-L, Engström E, et al. Early weight gain predicts retinopathy in preterm infants: new, simple, efficient approach to screening. *Pediatrics*. 2009 Apr;123:638–45.
126. Hård AL, Löfqvist C, Fortes Filho JB, et al. Predicting proliferative retinopathy in a Brazilian population of preterm infants with the screening algorithm WINROP. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:1432–6.
127. Zepeda-Romero LC, Hård A-L, Gomez-Ruiz LM, et al. Prediction of retinopathy of prematurity using the screening algorithm WINROP in a Mexican population of preterm infants. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:720–3.
128. Eckert GU, Filho JBF, Maia M, et al. A predictive score for retinopathy of prematurity in very low birth weight preterm infants. *Eye*. 2011;26:400–6.

129. Binenbaum G, Ying G, Quinn GE, et al. A clinical prediction model to stratify retinopathy of prematurity risk using postnatal weight gain. *Pediatrics*. 2011;127:607–14.
130. Binenbaum G, Ying G; Quinn G et al. The CHOP Postnatal Weight Gain, Birth Weight, and Gestational Age Retinopathy of Prematurity Risk Model. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:1560–5.
131. Trese MT. What Is the Real Gold Standard for ROP. *Retina*. 2008;28:1–2.
132. Myung JS, Paul Chan RV, Espiritu MJ, et al. Accuracy of retinopathy of prematurity image-based diagnosis by pediatric ophthalmology fellows: implications for training. *J AAPOS*. 2011;15:573–8.
133. Wong RK, Ventura C V, Espiritu MJ, et al. Training fellows for retinopathy of prematurity care: a Web-based survey. *J AAPOS*. 2012;16:177–81.
134. Wang SK, Callaway NF, Wallenstein MB. SUNDROP: six years of screening for retinopathy of prematurity with telemedicine. *Can J Ophthalmol*. 2015;50:101–6.
135. Chiang MF, Gelman R, Martinez-Perez ME, et al. Image analysis for retinopathy of prematurity diagnosis. *J AAPOS*. 2009;13:438–45.
136. Fierson WM, Capone A. Telemedicine for evaluation of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2015;135:238–54.
137. Weaver DT. Telemedicine for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24:425–31.

138. Navarro-blanco C, Peralta-calvo J, Pastora-salvador N. Fiabilidad en el cribado de la retinopatía del prematuro mediante el análisis de retinografías. *An Pediatría*. 2014;81:149–54.
139. Yamashita Y. Studies on retinopathy of prematurity. III: Cryo- cautery for retinopathy of prematurity. *Jpn J Clin Ophthalmol*. 1972;26:385–93.
140. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Grunwald E, et al. Treatment of acute retrolental fibroplasia by cryopexy. *Br J Ophthalmol*. 1980;64:758–62.
141. Hindle NW. Cryotherapy for retinopathy of prematurity: timing of intervention. *Br J Ophthalmol*. 1986;70:269–76.
142. Mousel DK, Hoyt CS. Cryotherapy for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1980;87:1121–7.
143. Kingham JD. Acute retrolental fibroplasia. II. Treatment by cryosurgery. *Arch Ophthalmol*. 1978;96:2049–53.
144. Payne JW, Patz A. Treatment of acute proliferative retrolental fibroplasia. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1972;76:1234–46.
145. Tasman W, Brown GC, Naidoff M, et al. Cryotherapy for active retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987;225:3–4.
146. Mousel DK. Cryotherapy for retinopathy of prematurity. A personal retrospective. *Ophthalmology*. 1985;92:375–8.
147. Ben-Sira I, Nissenkorn I, Weinberger D, et al. Long-term results of cryotherapy for active stages of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1986;93:1423–8.

148. Cyotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter Trial of Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity: ophthalmological outcomes at 10 years. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1110–8.
149. Cyotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 1/2 years after randomization. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:417–24.
150. McNamara JA, Tasman W, Vander JF, Brown GC. Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Preliminary results. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1714–6.
151. Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology*. 1993;100:238–44.
152. Fleming TN, Runge PE, Charles ST. Diode laser photocoagulation for prethreshold, posterior retinopathy of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 1992;114:589–92.
153. Connolly BP, McNamara JA, Sharma S, et al. A comparison of laser photocoagulation with trans-scleral cryotherapy in the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1998;105:1628–31.
154. Ng EYJ, Connolly BP, McNamara JA, et al. A comparison of laser photocoagulation with cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity at 10 years: part 1. Visual function and structural outcome. *Ophthalmology*. 2002;109:928–34.
155. Walters G. A Comparison of Laser Photocoagulation With Cryotherapy for Threshold Retinopathy of Prematurity At 10 Years. *Ophthalmology*. 2002;3:178–9.

156. The early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. Final visual acuity results in the early treatment for retinopathy of prematurity study. Arch Ophthalmol. 2010;128:663–71.
157. Jalali S, Essuman VA TR. Clinical Application of the Revised Indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. 2005;123:9–10.
158. Kaiser RS, Trese MT. Iris atrophy, cataracts, and hypotony following peripheral ablation for threshold retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 2001;119:615–7.
159. Salgado CM, Celik Y, VanderVeen DK. Anterior segment complications after diode laser photocoagulation for prethreshold retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol. 2010;150:6–9.
160. Christiansen SP, Bradford JD. Cataract following diode laser photoablation for retinopathy of prematurity. Arch Ophthalmol. 1997;115:275–6.
161. Drack A V, Burke JP, Pulido JS, et al. Transient punctate lenticular opacities as a complication of argon laser photoablation in an infant with retinopathy of prematurity. Am J Ophthalmol. 1992;113:583–4.
162. Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. Ophthalmology. 2003;110:979–86.
163. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology. 2006;113:1695–705.

164. Travassos A, Teixeira S. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging*. 2007;38:233–8.
165. Shah P, Narendran V, Tawansy K, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for post laser anterior segment ischemia in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol*. 2007;55:75.
166. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG, et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina*. 2008;28:13–8.
167. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone II. *Retina*. 2008;28:831–8.
168. Bressler SB. Introduction: Understanding the Role of Angiogenesis and Antiangiogenic Agents in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116:1–7.
169. Krohne TU, Liu Z, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:682–6.
170. Krohne TU, Eter N, Holz FG, et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:508–12.
171. Carneiro AM, Costa R, Falcão MS, et al. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab. *Acta Ophthalmol*. 2012;90:25–30.

172. Martínez-Castellanos MA, Schwartz S, Hernández-Rojas ML, et al. Long-term effect of antiangiogenic therapy for retinopathy of prematurity Up to 5 Years of Follow-up. *Retina*. 2013;33:329–38.
173. Geloneck MM, Chuang AZ, Clark WL, et al. Refractive Outcomes Following Bevacizumab Monotherapy Compared With Conventional Laser Treatment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:1327–33.
174. Chen Y-H, Chen S-N, Lien R-I, et al. Refractive errors after the use of bevacizumab for the treatment of retinopathy of prematurity: 2-year outcomes. *Eye (Lond)*. 2014;28:1080–7.
175. Darlow B, Ells A, Gilbert C, et al. Are we there yet? Bevacizumab therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:170–4.
176. Hu J, Blair MP, Shapiro MJ, et al. Reactivation of retinopathy of prematurity after bevacizumab injection. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:1000–6.
177. Lepore D, Quinn GE, Molle F, et al. Intravitreal Bevacizumab versus Laser Treatment in Type 1 Retinopathy of Prematurity: Report on Fluorescein Angiographic Findings. *Ophthalmology*. 2014;121:2212–9.
178. Harder BC, Von Baltz S, Jonas JB, et al. Intravitreal low-dosage bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2014;92:577–81.
179. Henaine-Berra A, Garcia-Aguirre G, Quiroz-Mercado H, et al. Retinal fluorescein angiographic changes following intravitreal anti-VEGF therapy. *J AAPOS*. 2014;18:120–3.

180. Tahija SG, Hersetyati R, Lam GC, et al. Fluorescein angiographic observations of peripheral retinal vessel growth in infants after intravitreal injection of bevacizumab as sole therapy for zone I and posterior zone II retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:507–12.
181. Wu W-C, Kuo H-K, Yeh P-T, et al. An updated study of the use of bevacizumab in the treatment of patients with prethreshold retinopathy of prematurity in taiwan. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:150–8.
182. Wu W-C, Lien R, Liao P-J, et al. Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor and Related Factors After Intravitreal Bevacizumab Injection for Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:391–7.
183. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, et al. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:1061–3.
184. Jang SY, Choi KS, Lee SJ. Delayed-onset retinal detachment after an intravitreal injection of ranibizumab for zone 1 plus retinopathy of prematurity. *J AAPOS*. 2010;14:457–9.
185. Simpson JL, Melia M, Yang MB, et al. Current role of cryotherapy in retinopathy of prematurity: A report by the American academy of ophthalmology. *Ophthalmology*. 2012;119:873–7.
186. Tasman W, Clifford S, Chandler P. Retinopathy of Prematurity: Do We Still Have a Problem? *Arch Ophthalmol*. 2011;129:1083–6.

187. Axer-Siegel R, Snir M, Ron Y, et al. Intravitreal bevacizumab as supplemental treatment or monotherapy for severe retinopathy of prematurity. *Retina*. 2011;31:1239–47.
188. O’Keefe M, Burke J, Algawi K, et al. Diode laser photocoagulation to the vascular retina for progressively advancing retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 1995;79:1012–4.
189. Ashton N, Cook C. Studies on developing retinal vessels. I. Influence of retinal detachment. *Br J Ophthalmol*. 1955;39:449–56.
190. Foos RY. Chronic retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1985;92:563–74.
191. Trese M. Retinopatía de prematuro. En: Ryan SJ, Wilkinson CP: *Retina* Elsevier;2009;III:2194-2207.
192. Greven C, Tasman W. Scleral buckling in stages 4B and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1990;97:817–20.
193. Trese MT. Scleral buckling for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1994;101:23–6.
194. Trese MT, Droste PJ. Long-term postoperative results of a consecutive series of stages 4 and 5 retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 1998;105:992–7.
195. Capone A, Trese MT. Lens-sparing vitreous surgery for tractional stage 4A retinopathy of prematurity retinal detachments. *Ophthalmology*. 2001;108:2068–70.
196. Ferrone PJ, Harrison C, Trese MT. Lens clarity after lens-sparing vitrectomy in a pediatric population. *Ophthalmology*. 1997;104:273–8.

197. Maguire AM, Trese MT. Lens-sparing vitreoretinal surgery in infants. *Arch Ophthalmol.* 1992;110:284–6.
198. Prenner JL, Capone A, Trese MT. Visual outcomes after lens-sparing vitrectomy for stage 4A retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 2004;111:2271–3.
199. Trese MT. Surgical results of stage V retrolental fibroplasia and timing of surgical repair. *Ophthalmology.* 1984;91:461–6.
200. Tasman W, Borrone RN, Bolling J. Open sky vitrectomy for total retinal detachment in retinopathy of prematurity. *Ophthalmology.* 1987;94:449–52.
201. Lightfoot D, Irvine AR. Vitrectomy in infants and children with retinal detachments caused by cicatricial retrolental fibroplasia. *Am J Ophthalmol.* 1982;94:305–12.
202. Trese MT. Surgical therapy for stage V retinopathy of prematurity. A two-step approach. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1987;225:266–8.
203. Merritt JC, Lawson EE, Sprague DH, et al. Lensectomy-vitrectomy for stage V cicatricial retrolental fibroplasia. *Ophthalmic Surg.* 1982;13:300–6.
204. Lakhanpal RR, Sun RL, Albini TA, et al. Anatomical success rate after primary three-port lens-sparing vitrectomy in stage 5 retinopathy of prematurity. *Retina.* 2006;26:724–8.
205. American academy of pediatrics section on ophthalmology, American academy of ophthalmology, American association for pediatric ophthalmology and strabismus A association of certified orthoptics. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics.* 2013;131:189–95.

206. Şahin A, Şahin M, Cingü AK, et al. Intravitreal bevacizumab monotherapy for retinopathy of prematurity. *Pediatr Int.* 2013;55(5):599–603.
207. Hwang CK, Hubbard GB, Hutchinson AK, et al. Outcomes after Intravitreal Bevacizumab versus Laser Photocoagulation for Retinopathy of Prematurity: A 5-Year Retrospective Analysis. *Ophthalmology.* 2015;122:1008–15.
208. Moshfeghi DM, Berrocal AM. Retinopathy of prematurity in the time of bevacizumab: incorporating the BEAT-ROP results into clinical practice. *Ophthalmology.* 2011;118:1227–8.
209. Averbukh E. The evidence supporting the early treatment for type 1 retinopathy of prematurity needs further evaluation. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:2005.
210. Bauman C, Goldberg R, Jordana G, et al. Primary intravitreal ranibizumab for high-risk retinopathy of prematurity. *Ophthalmic surgery, lasers & imaging*. 2015;46:432–8.
211. Martinez-Castellanos MA, Schwartz S, García-Aguirre G, et al. Short-term outcome after intravitreal ranibizumab injections for the treatment of retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol.* 2013;97:816–9.
212. Menke MN, Framme C, Nelle M, et al. Intravitreal ranibizumab monotherapy to treat retinopathy of prematurity zone II, stage 3 with plus disease. *BMC Ophthalmol.* 2015;15:1–6.
213. Wong RK, Hubschman S, Tsui I. Reactivation of retinopathy of prematurity after ranibizumab treatment. *Retina.* 2015;35:675–80.

214. Chang Y, Lee K, Chuang C. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinopathy of prematurity. Comparison between Ranibizumab and Bevacizumab. *Retina*. 2015;35:10–3.
215. Chen W, Binenbaum G, Karp K et al. Late recurrence of retinopathy of prematurity after treatment with both intravitreal bevacizumab and laser. *J AAPOS*. 2014;18:402–4.
216. Hoang QV, Kiernan DF, Chau FY, et al. Fluorescein angiography of recurrent retinopathy of prematurity after initial intravitreal bevacizumab treatment. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:1080–1.
217. Yaz Y, Erol N, Gursoy H, et al. A rare association of intravitreal bevacizumab injection with double ridge formation in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2014;51:e66–8.
218. Fletcher MC, Brandon S. Myopia of prematurity. *Am J Ophthalmol*. 1955;40:474–81.
219. O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, et al. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2002;109:12–8.
220. Cook A, White S, Batterbury M, et al. Ocular growth and refractive error development in premature infants with or without retinopathy of prematurity. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:5199–207.
221. Quinn GE, Dobson V, Repka MX, et al. Development of myopia in infants with birth weights less than 1251 grams. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1992;99:329–40.

222. Quinn GE, Dobson V, Davitt BV, et al. Progression of Myopia and High Myopia in the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Study. Findings to 3 Years of Age. *Ophthalmology*. 2008;115:1058–65.
223. Algawi K, Goggin M, O’Keefe M. Refractive outcome following diode laser versus cryotherapy for eyes with retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 1994;78:612–4.
224. Quinn GE, Dobson V, Kivlin J, et al. Prevalence of myopia between 3 months and 5 1/2 years in preterm infants with and without retinopathy of prematurity. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Ophthalmology*. 1998;105:1292–300.
225. Sahni J, Subhedar NV, Clark D. Treated threshold stage 3 versus spontaneously regressed subthreshold stage 3 retinopathy of prematurity: a study of motility, refractive, and anatomical outcomes at 6 months and 36 months. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:154–9.
226. Dhawan A, Dogra M, Vinekar A, et al. Structural sequelae and refractive outcome after successful laser treatment for threshold retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2008;45:356–61.
227. Axer-Siegel R, Maharshak I, Snir M, et al. Diode laser treatment of retinopathy of prematurity: anatomical and refractive outcomes. *Retina*. 2008;28:839–46.
228. Harder BC, Von-Baltz S, Schlichtenbrede FC, et al. Early refractive outcome after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2012;130:800–1.

229. Harder BC, Schlichtenbrede FC, Von-Baltz S, et al. Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity: refractive error results. *Am J Ophthalmol*. 2013;155:1119–24.
230. Holmström G, Larsson E. Long-term follow-up of visual functions in prematurely born children--a prospective population-based study up to 10 years of age. *J AAPOS*. 2008;12:157–62.
231. Tseng C-C, Chen S-N, Hwang J-F, et al. Different refractive errors in triplets with retinopathy of prematurity treated with bevacizumab. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2012;49:41–3.
232. Wu W-C, Yeh P-T, Chen S-N, et al. Effects and complications of bevacizumab use in patients with retinopathy of prematurity: a multicenter study in taiwan. *Ophthalmology*. 2011;118:176–83.
233. Wagner RS. Fundus fluorescein angiography in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2006;43:78.
234. Ng EYJ, Lanigan B, O'Keefe M. Fundus fluorescein angiography in the screening for and management of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015;43:85–90.
235. Velia P, Antonio B, Patrizia P, et al. Fluorescein angiography and retinal vascular development in premature infants. *J Matern Neonatal Med*. 2012;25:53–6.
236. Lepore D, Molle F, Pagliara MM, et al. Atlas of fluorescein angiographic findings in eyes undergoing laser for retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2011;118:168–75.

237. Katz X, Kychenthal A, Dorta P. Zone I retinopathy of prematurity. J AAPOS. 2000;4:373-6.
238. Zepeda-Romero LC, Liera-Garcia JA, Gutiérrez-Padilla JA, et al. Paradoxical vascular-fibrotic reaction after intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. Eye (Lond). 2010;24:931-3.
239. Lee BJ, Kim JH, Heo H, et al. Delayed onset atypical vitreoretinal traction band formation after an intravitreal injection of bevacizumab in stage 3 retinopathy of prematurity Delayed onset atypical vitreoretinal traction band formation after an intravit. Eye (Lond). 2012;26:903-10.
240. Chhablani J, Rani PK, Balakrishnan D, et al. Unusual adverse choroidal reaction to intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity: the Indian Twin Cities ROP screening (ITCROPS) data base report number 7. Semin Ophthalmol. 2014;29:222-5.
241. Atchaneeyasakul L-O, Trinavarat A. Choroidal ruptures after adjuvant intravitreal injection of bevacizumab for aggressive posterior retinopathy of prematurity. J Perinatol. 2010;30:497-9.
242. Csaky K, Do DV. Safety Implications of Vascular Endothelial Growth Factor Blockade for Subjects Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies. Am J Ophthalmol. 2009;148:647-56.
243. Lim LS, Cheung CMG, Mitchell P, et al. Emerging evidence concerning systemic safety of anti-VEGF agents should ophthalmologists be concerned? Am J Ophthalmol. 2011;152:329-31.

244. Robbins SG, Rajaratnam VS, Penn JS. Evidence for upregulation and redistribution of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors flt-1 and flk-1 in the oxygen-injured rat retina. *Growth Factors*. 1998;16:1–9.
245. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:10457–61.
246. Kong L. Intravitreal Bevacizumab as Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Retinopathy of Prematurity: A Morphologic Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1161–3.
247. Haigh JJ. Role of VEGF in organogenesis. *Organogenesis*. 2008;4:247–56.
248. Karaca C, Oner AO, Mirza E, et al. Bilateral Effect of Unilateral Bevacizumab Injection in Retinopathy of Prematurity. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:1–3.
249. Sato T, Wada K, Arahori H, et al. Serum Concentrations of Bevacizumab (Avastin) and Vascular Endothelial Growth Factor in Infants With Retinopathy of Prematurity. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:327–33.
250. Hoerster R, Muether P, Dahlke C, et al. Serum concentrations of vascular endothelial growth factor in an infant treated with ranibizumab for retinopathy of prematurity. *Acta Ophthalmol*. 2013;91:74–5.
251. Sears JE. Anti-vascular endothelial growth factor and retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1437–8.

252. Connor AJ, Papastavrou VT, Hillier RJ, et al. Ultra-low dose of intravitreal bevacizumab in the treatment of retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2015;52:20–1.
253. Spandau U. What is the optimal dosage for intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity? *Acta Ophthalmol*. 2013;91:2013.

